

Aus der
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

**Definitive Radiochemotherapie mit intracavitärer Brachytherapie des
Zervixkarzinoms – Onkologisches Outcome in der klinischen Praxis**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Josephin Eichelberg
aus Dortmund
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Claus Belka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Doris Mayr
PD Dr. Anne Quante

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Dr. med. univ. Stefanie Corradini
Stephan Schönecker

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gundermann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.2021

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
1. Einleitung.....	8
Epidemiologie	8
Humane Papillomaviren	8
Risikofaktoren	8
Prävention	9
1) Primärprävention: HPV Impfung	9
2) Sekundärprävention: Krebsfrüherkennung.....	10
Entstehung des Zervixkarzinoms	11
Symptome/Klinik	12
Diagnostik.....	12
Metastasierung	14
TNM Kriterien und Grading.....	14
Therapie	15
1) Operative Therapie.....	15
2) Chemotherapie.....	16
3) Perkutane Bestrahlung	16
Indikation	16
Techniken und Strahlendosis	16
Bestrahlung der paraaortalen Lymphabflusswege	17
4) Brachytherapie	17
Bestrahlungsvolumina	17
Applikatoren	19
Dosisleistung und Dosisverschreibung	19
Äquivalenzdosis	20
Akut- und Spättoxizität.....	21
Prognose.....	21
Ziel der Arbeit	22
2. Material und Methodik	23
Ein- und Ausschlusskriterien	23
Untersuchungszeitraum und Aufbau der Datenbank	23
Dokumentation und Informationserhebung	24
Statistische Auswertung	25
3. Ergebnisse.....	26
Patientenkohorte	26
Tumorcharakteristika	26
Diagnostik.....	29
Therapie	30
Perkutane Bestrahlung Primärtumor und Lymphabflusswege	30
Perkutane Bestrahlung paraaortale Lymphknoten	31
Brachytherapie	32
Chemotherapie	32
Äquivalenzdosis	32
Follow Up.....	33
Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	35
Einflussfaktoren auf die Ausbildung von Fernmetastasen	37
Therapie späterer Fernmetastasen	37
Spättoxizität.....	39

4. Diskussion.....	42
Vergleich mit der aktuellen Studienlage und Literatur	42
Limitationen.....	44
5. Zusammenfassung und Relevanz dieser Analyse	46
6. Literaturverzeichnis.....	47
7. Danksagung	56
8. Eidesstaatliche Versicherung	57

Abkürzungsverzeichnis

<	Kleiner als
>	Größer als
BT	Brachytherapie
ca.	circa
CHT	Chemotherapie
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Tumor Volume
ED	Einzeldosis
EQD2	Äquivalenzdosis
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GD	Gesamtdosis
GTV	Gross Tumor Volume
GY	Gray (Einheit für Energiedosis durch Strahlung)
HDR	High Dose Radiation
HIV	Human Immundefizienz Virus
HPV	Humane Papilloma Viren
HP Virus	Humane Papilloma Viren
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
LDR	Low Dose Radiation
LEEP	Loop electrosurgical excision procedure
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomographie
OAR	Organs at Risk
OP	Operation
p	p-Wert: Signifikanzniveau <0,05
PET	Positronenemissionstomographie
PLN	Paraaortale Lymphknotenmetastasen
PTV	Planning Target Volume
RT	Perkutane Bestrahlung
STIKO	Ständigen Impfkommision im Robert Koch Institut
z.B.	Zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zervikale Intraepitheliale Neoplasie

Abbildung 2: Leitlinienempfehlung zur Diagnostik für Zervixkarzinome ab FIGO IIb

Abbildung 3: Anatomische Lage von Punkt A

Abbildung 4: Venezian Applikator für die Brachytherapie

Abbildung 5: Verteilung T Stadien

Abbildung 6: Verteilung FIGO Stadien

Abbildung 7: Lokalisationen der ersten Fernmetastase

Abbildung 8: Gesamtüberleben

Abbildung 9: Einfluss der FIGO Stadien auf das Gesamtüberleben

Abbildung 10: Einfluss M1 Stadium auf das Gesamtüberleben

Abbildung 11: Einfluss Bestrahlungsdosis auf Gesamtüberleben

Abbildung 12: Einfluss späterer Fernmetastasen auf Gesamtüberleben

Abbildung 13: Entwicklung von Fernmetastasen

Abbildung 14: Einfluss der FIGO Stadien auf die Entwicklung von Fernmetastasen

Abbildung 15: Einfluss M1 Stadium auf die Entwicklung von Fernmetastasen

Abbildung 16: Einfluss Bestrahlungsdosis auf das Auftreten von Fernmetastasen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Münchner Nomenklatur

Tabelle 2: TNM Klassifikation und FIGO Einteilung

Tabelle 3: Überlebensrate je nach TNM Stadium

Tabelle 4: Aufbau der Datenbank

Tabelle 5: Altersverteilung

Tabelle 6: Verteilung T, N, M, FIGO und Grading

Tabelle 7: Beschwerden vor Erstdiagnose

Tabelle 8: Verteilung LK Staging

Tabelle 9: Applikationsorte des Boosts

Tabelle 10: Gesamtdosis und EQD2 der Brachytherapie

Tabelle 11: Verteilung EQD2

Tabelle 12: Follow Up Zeit

Tabelle 13: Auftreten von Spättoxizitäten

1. Einleitung

Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist mit einer Neuerkrankungszahl von 4640 Fällen pro Jahr¹, die zwölft häufigste Krebsform bei Frauen in Deutschland.² Damit ist die jährliche Neuerkrankungszahl in Deutschland mit 9.2 je 100.000 Frauen im weltweiten Vergleich sehr niedrig.³ Innerhalb von Europa liegt Deutschland, bezogen auf die Neuerkrankungszahl, im Mittelfeld, vor Ländern wie der Schweiz und hinter Ländern wie Polen.¹ Weltweit am höchsten ist die Rate in Ostafrika mit etwa 56 Neuerkrankungen je 100.000 Frauen pro Jahr. Weltweit liegt die jährliche Neuerkrankungsrate bei etwa 18 je 100.000 Frauen.³ Die Erkrankungsrate hat sich seit den 80er Jahren in Deutschland stark reduziert und ist in den letzten Jahren weitgehend stabil geblieben.¹

Das Risiko, jemals in seinem Leben an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, liegt bei 0.8% und das Risiko, jemals daran zu sterben, bei 0.3%. Das relative 5-Jahres Überleben liegt in Deutschland bei 69%.¹ Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 53 Jahren, die höchste jährliche Erkrankungsrate liegt in der Altersgruppe der 40-44-jährigen mit knapp 18 pro 100.000. Anders als bei anderen Krebsarten sind auch in den ganz jungen Altersgruppen Krankheitsfälle zu finden, so ist die Erkrankungsrate der 20-24-jährigen knapp 1 pro 100.000 pro Jahr.¹

Humane Papillomaviren

Der Entwicklung von einem Zervixkarzinom liegt die Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) zugrunde; der Virus wird durch Geschlechtsverkehr übertragen.⁴⁻⁶ Bei fast allen Patientinnen werden HP Viren gefunden.⁷ Ungefähr 11.7% aller Frauen weltweit sind mit dem HP Virus infiziert. Am häufigsten sind die HPV Typen 16, 18, 31, 52 und 58⁸ mit Gebärmutterhalskrebs assoziiert, und zählen somit als high-risk Virustyp.^{7,9-11}

Risikofaktoren

Andere Faktoren, die mit einem Risiko für eine Infektion mit high-risk Papillomaviren einhergehen sind Rauchen, Promiskuität, Oralverkehr und ein Beginn des Sexuallebens unter 20 Jahren.¹² Man hat außerdem einen Zusammenhang zwischen einer HPV Infektion und Immunsuppression, zum Beispiel nach einer Organtransplantation feststellen können.^{13,14}

Es gibt außerdem verschiedene Co-Faktoren, welche, die Entwicklung zu einem Zervixkarzinom bei HPV positiven Frauen begünstigen. Dazu zählen zum Beispiel die Anzahl der Schwangerschaften oder Co – Infektionen mit anderen Geschlechtskrankheiten wie zum Beispiel Herpes Simplex, Chlamydien oder HIV und Rauchen.¹⁵ Rauchen erhöht vor allem das Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms, für ein Adenokarzinom konnte Rauchen bisher nicht als Risikofaktor identifiziert werden.¹⁶ Ebenso ist eine langjährige Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit der Entwicklung von einem Zervixkarzinom assoziiert. Das Risiko erhöht sich mit der Einnahmezeit der hormonellen Verhütungsmittel; kann aber 10 Jahre nach Beendigung der Einnahme wieder auf das Ausgangsniveau zurückgehen.^{17,18}

Prävention

1) Primärprävention: HPV Impfung

Seit 2006 gibt es die Möglichkeit sich gegen die high-risk HP Viren impfen zu lassen.¹⁹ Bis 2014 haben davon rund 1.1 Millionen Frauen weltweit profitiert.²⁰ Derzeit sind in Deutschland drei verschiedene Impfstoffe zugelassen, die gegen unterschiedlich viele Papillomavirustypen immunisieren. Cervarix impft gegen HPV Typ 16 und 18, Gardasil zusätzlich gegen Typ 6 und 11. Der neueste Impfstoff Gardasil 9 impft, zusätzlich zu den 4 genannten Typen, gegen die Typen 31, 33, 45, 52 und 58.²¹

Seit 2007 wurde die HPV Impfung in den Katalog der Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision im Robert Koch Institut (STIKO) aufgenommen.²² Die Applikationsweise der Impfung unterscheidet sich in den verschiedenen Ländern und wird entweder in 2 oder 3 Impfdosen vorgenommen. Diese Anwendungsregimes unterscheiden sich jedoch nicht in ihrer Wirksamkeit. In Deutschland wird die Impfung in 2 Dosen im Abstand von mindestens 5 Monaten empfohlen.²³⁻²⁵ Da die Infektion mit dem HP Virus bereits beim ersten Geschlechtsverkehr übertragen werden kann, ist die Impfung vor dem ersten sexuellen Kontakt durchzuführen.^{26,27} Daher wurde das empfohlene Impfalter von 12 – 17 Jahren, wie zu Beginn der Impfeempfehlung, 2014 auf 9-14 Jahre hinabgesetzt.²⁵ Seit Juni 2018 wurde die Impfung zusätzlich für Jungen im Alter von 9-14 Jahren in den Katalog der STIKO aufgenommen.²⁸

Die HPV Impfung verringert das Risiko für eine Infektion mit den hoch-risiko HP Virustypen 16 und 18 signifikant.^{29,30} Eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahre 2018 zeigt, dass die Impfung auch das Risiko der Entwicklung eines Karzinoms aus Vorstufen, statistisch signifikant reduziert.³¹ Ebenso wird das Risiko für ein Rezidiv bei Patientinnen, die eine Schlingenkonisation bei einer Zervikalen Intraepithelialen Neoplasie(CIN) 2 oder 3 erhalten haben, reduziert.³²

2) Sekundärprävention: Krebsfrüherkennung

In vielen Ländern weltweit werden Frauen auf Vorstufen oder bereits ausgebildete Karzinome der Zervix untersucht. Lediglich in Entwicklungsländern gibt es große Mängel beim Screening, wodurch dort der Gebärmutterhalskrebs noch immer eine hohe Inzidenz aufweist.³³ 1991 wurde in ganz Deutschland die Gebärmutterhalskrebsvorsorge für Frauen ab 20 Jahren eingeführt; im damaligen West-Deutschland wurde sie bereits seit 1971 durchgeführt.³⁴ Seitdem ist die Inzidenz erheblich gesunken.¹

Die Früherkennung beinhaltet den Pap-Test, benannt nach dem Mediziner Papanicolaou. Bei diesem erfolgt ein Abstrich von der Ektozervix und mithilfe eines Bürstchens auch von der Endozervix. Beide werden auf einen Objektträger gestrichen und nach einer Fixierung mit einer Alkohollösung gefärbt. Unter dem Mikroskop werden die Zellen begutachtet und mit Hilfe der Münchner Nomenklatur in verschiedene Stadien eingeteilt. Diese geben Auskunft darüber, ob ein Normalbefund, eine Vorstufe oder ein bereits ausgebildetes Zervixkarzinom vorliegt. Entsprechend der Einteilung dieser Nomenklatur richtet sich die weitere Therapie.³⁵

36,37

Gruppe	Definition
0	Unzureichendes Material
I	Unauffällige und unverdächtige Befunde
IIA	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese
II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert
III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde
IIID	Dysplasie Befunde mit größerer Regressionsneigung

IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms
V	Malignome

Tabelle 1: Münchner Nomenklatur³⁸

Zusätzlich besteht die Möglichkeit eines HPV Tests, der aussagen soll, ob eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus vorliegt. Dieser hat eine hohe Sensitivität und eine niedrige Spezifität, sodass ein negatives Ergebnis die Entwicklung eines Zervixkarzinoms fast sicher ausschließt; ein positives Ergebnis aber nicht zwingend bedeutet, dass sich bei der Patientin ein Zervixkarzinom entwickeln wird.^{35,36,39-43} Dieser Test ist aktuell noch nicht Teil der Krebsvorsorge in Deutschland.⁴⁴ Zur Zeit wird diskutiert, ob der HPV Test gleichzeitig mit dem Pap Test angewendet werden sollte, um eine bestmögliche Kombination von Sensitivität und Spezifität zu erreichen.⁴⁵

Entstehung des Zervixkarzinoms

Als Präkanzerose des Zervixkarzinoms ist die Zervikale Intraepitheliale Neoplasie (CIN) einzuordnen. CIN 1 bedeutet, dass leichte Dysplasien vorliegen, bei CIN 3 sind die Dysplasien schwer, oder es liegt bereits ein Carcinoma in situ vor. Die CIN 1 und 2 Stufen können sich noch spontan zurückbilden, bei CIN 3 oder einer chronischen CIN 1 oder 2, welche gleichzeitig mit einer HPV Infektion auftritt, sollte eine Konisation erfolgen, um die Neoplasie vollständig zu entfernen.⁴⁶⁻⁴⁸

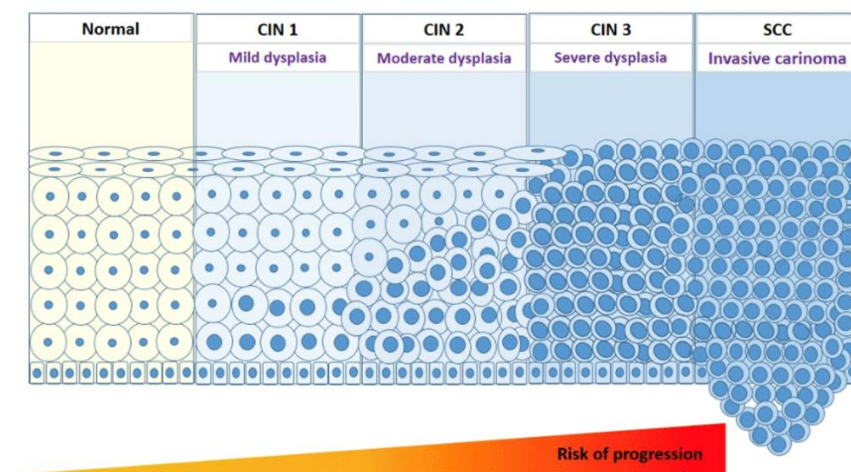


Abbildung1:: Zervikale Intraepitheliale Neoplasie⁴⁹

Symptome/Klinik

Unabhängig von der gynäkologischen Krebsfrüherkennung können verschiedene Symptome auftreten, auf welche Frauen achten sollten, da diese auf ein Zervixkarzinom hinweisen können.

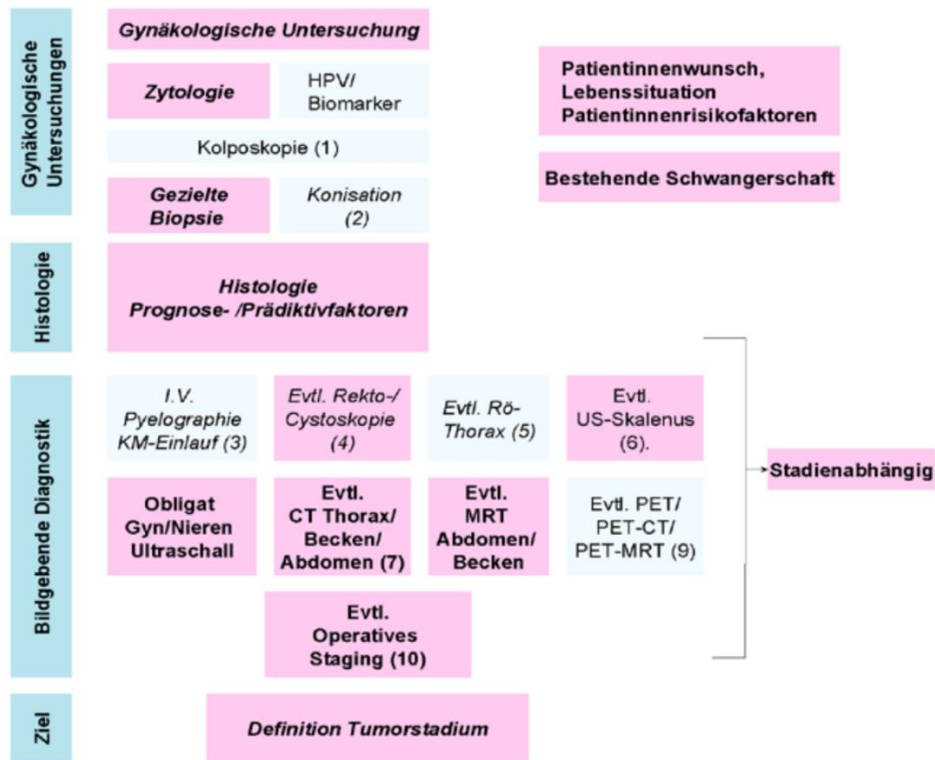
Das häufigste Symptom ist die postmenopausale Blutung.⁵⁰⁻⁵² Auch andere abnormale Blutungen, die entweder postkoital oder, bei prämenopausalen Patientinnen, zwischen den normalen Zyklen auftreten, können pathologisch sein. Ein vermehrter Scheidenausfluss, Schmerzen im Abdomen oder Beckenbereich und Dyspareunie können ebenfalls Frühsymptome sein.

Wird das Zervixkarzinom erst spät auffällig, wenn es schon umliegende Strukturen infiltriert oder metastasiert ist, können Symptome auch von anderen, umliegenden Organsystemen kommen. Ein Beispiel ist ein Harnverhalt oder vermehrter Harndrang durch eine Uretherkonstriktion; eine starke Schwellung der inguinalen Lymphknoten oder Schmerzen im Bereich des Beckens. Auch Gewichtsverlust oder Müdigkeit sind mögliche Symptome.⁵³⁻⁵⁸

Diagnostik

Zur Diagnostik des Zervixkarzinoms erfolgt im Rahmen des Screenings eine gynäkologische Untersuchung mit nachfolgender zytologischer Begutachtung des Abstrichmaterials. Bei auffälligen Befunden oder positivem zytologischen Befund erfolgt im weiteren Schritt eine Kolposkopie mit gezielter Biopsie-Entnahme oder eine diagnostische Konisation oder Exzision. Zur Beurteilung der Tumorgöße und Tumorausbreitung erfolgen für die weitere Therapieplanung zusätzlich bildgebende Verfahren. Hierbei sollten Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab einem Stadium FIGO IB2, ein CT-Thorax/Abdomen zur Beurteilung des extrapelvinen Tumorbefalls erhalten und ein MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung. Das MRT ist hierbei laut aktueller Studienlage, sowohl der CT Untersuchung, als auch der gynäkologischen Untersuchung, bei der Erkennung von einem Parametrienbefall und der Erkennung einer fortgeschrittenen Ausbreitung, überlegen.^{59,60} Zwar hat das PET/CT eine höhere Sensitivität für die Erkennung von pelvinen, sowie paraaortalen Lymphknotenmetastasen und verbessert signifikant das Erkennen von Rezidiven,^{61,62} trotzdem ist der zusätzliche diagnostische Nutzen im Vergleich zu den höheren

Kosten meist klein.⁶³ Deswegen wird der Einsatz des PET/CT nur in Ausnahmefällen von der aktuellen S3- Leitlinie empfohlen ^{64,65 66,67}. Somit ist das MRT meistens das Mittel der ersten Wahl. Eine noch höhere Sensitivität als die bildgebenden Verfahren hat die Lymphknotenbiopsie ⁶⁸.



Legende:	Fettschrift	= Leitlinienempfehlung
	<i>Kursiv</i>	= FIGO-Empfehlung
	Fettschrift und Kursiv	= Übereinstimmende Empfehlung von FIGO und Leitlinie
	normale Schrift	= keine Empfehlung, fakultative in der Literatur beschriebene Möglichkeit
		= Diagnostische Modalitäten (Überbegriffe)
		= Leitlinienempfehlung
		= mögliche Diagnostika außerhalb der Leitlinienempfehlung

Fußnoten:

- (1) Kolposkopie nur bei nicht bereits makroskopisch beurteilbarem Tumor nötig
- (2) diagnostische Konisation nur bis maximal Stadium IB1 indiziert
- (3) nur in Ausnahmefällen indiziert
- (4) nur in Ausnahmefällen bei fortgeschrittener Erkrankung indiziert
- (5) ggf. in Kombination mit einem MRT zur Primärtumoreinschätzung zum Staging auf pulmonale Metastasen. Nicht indiziert, wenn bereits ein CT-Thorax/Abdomen gelaufen ist.
- (6) ab Stadium IB2
- (7) CT Becken, wenn für die Lokalbeurteilung kein MRT möglich (Stadium IB1 bis IVA). CT Thorax/Abdomen zur Diagnostik der extrapelvinen Ausbreitung (alle Patientinnen ab Stadium IB2)
- (8) Stadium IB1 bis IV
- (9) Nur in Ausnahmefällen in der Rezidiv- oder metastasierten Situation und im Rahmen von Studien
- (10) Stadium > IA1 (ohne Risikofaktoren) bis Stadium IIB, unter bestimmten Voraussetzungen steht alternativ auch das alleinige oder Kombination durchgeführte Sentinelverfahren zur Verfügung (siehe Kapitel 9.1.1.2)

Abbildung2: Leitlinienempfehlung zur Diagnostik für Zervixkarzinome ab FIGO IIB ⁶⁹

Metastasierung

Bei der Metastasierung wird eine lymphogene von einer hämatogenen Metastasierung unterschieden. Beim Zervixkarzinom ist die lymphogene Metastasierung wesentlich häufiger. Als Fernmetastasen, und somit als M1 und nicht N1 bewertet, werden alle befallenen Lymphknoten bezeichnet, welche sich außerhalb des Beckens befinden. Am häufigsten ist hierbei der Befall der paraaortalen Lymphknoten. Bei der hämatogenen Metastasierung ist die Lunge am häufigsten betroffen, gefolgt von der ossären Metastasierung, sowie der Leber und dem Gehirn.⁷⁰

TNM Kriterien und Grading

Das Zervixkarzinom wird mithilfe der TNM Klassifikation in Bezug auf die Tumorausbreitung, Lymphknotenbeteiligung und Metastasierung eingeteilt. Die Stadieneinteilung wird durch die Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) sowie die Union internationale contre le cancer (UICC) vorgenommen. Diese stellt einen wichtigen Faktor in der Therapieentscheidung dar.

Das Grading zeigt die Differenzierung des Tumorgewebes und wird mittels histopathologischer Begutachtung bestimmt.

1. G1: gut differenziert
2. G2: mäßig differenziert
3. G3: schlecht differenziert
4. G4 nicht differenziert⁷¹

TNM	Ausbreitungsgrad	FIGO	UICC
Tis	Carcinoma in situ	/	0
T1	Begrenzt auf Uterus		
T1a	Diagnose nur durch Mikroskopie	IA	IA
T1a1	Tiefe ≤3mm, horizontale Ausbreitung <7mm	IA1	IA1
T1a2	Tiefe >3-5mm, horizontale Ausbreitung ≥7mm	IA2	IA2
T1b	Klinisch sichtbar/nur mikroskopisch diagnostiziert/ größer als T1a2	IB	IB
T1b1	≤4cm	IB1	IB1
T1b2	≥4cm	IB2	IB2

T2	Ausdehnung jenseits Uterus, aber nicht zur Beckenwand und nicht zu unterem Vaginaldrittel		
T2a	Parametrium frei	IIA	IIA
T2a1	≤4cm	IIA1	IIA1
T2a2	≥4cm	IIA2	IIA2
T2b	Parametrium befallen	IIB	IIB
T3	Ausdehnung zu unterem Vaginaldrittel/Beckenwand/Hydronephrose, stumme Niere		
T3a	Unteres Vaginaldrittel	IIIA	IIIA
T3b	Beckenwand /Hydronephrose/ stumme Niere	IIIB	IIIB
T4	Schleimhaut von Harnblase /Rektum /jenseits kleines Becken	IVA	IVA
N1	regionär	/	IIIB
M1	Fernmetastasen	IVB	IVB

Tabelle 2: TNM Klassifikation und FIGO Einteilung⁷²

Therapie

1) Operative Therapie

Derzeit sind verschiedene OP – Techniken etabliert, die je nach Tumorstadium und Lymphknotenstatus empfohlen werden. In sehr niedrigen Tumorstadien bis FIGO IB1 sind gering invasive Verfahren wie die Konisation zugelassen, um die Fertilität zu erhalten und Langzeitkomplikationen zu reduzieren.⁷³⁻⁷⁵ In höheren Stadien wird meist die radikale Hysterektomie nach Wertheim – Meigs durchgeführt. Bei dieser werden neben dem Uterus auch die Lymphknoten entlang der Iliakalgefäße sowie das parakolpische Gewebe entfernt. Je nach Ausbreitung des Tumors wird zusätzlich ein Bereich der Vagina mit reseziert.^{76,77} Die Hysterektomie nach Wertheim – Meigs kann, je nach Tumorausbreitung und Größe, prinzipiell in verschiedenen OP Methoden (transvaginal, laparoskopisch, abdominell) durchgeführt werden. Neueste Studien haben gezeigt, dass bei der laparoskopischen Hysterektomie mehr Lokalrezidive auftreten als bei der offenen Methode, sodass diese Methode aktuell zurückhaltend angewandt wird.^{78,79} Bei Adenokarzinomen sowie postmenopausalen Patientinnen werden zusätzlich die Adnexe entfernt, da bei Adenokarzinomen die Metastasierungsrate in die Adnexe weitaus höher als bei Plattenepithelkarzinomen ist.⁸⁰

2) Chemotherapie

Die Ergänzung der Chemotherapie zur alleinigen Bestrahlung verbessert das Überleben und senkt die Rezidivrate signifikant. Dieses gilt sowohl für die adjuvante Radiotherapie nach OP⁸¹ als auch für die alleinige definitive Radiotherapie.^{83,84}

Cisplatin gilt hierbei als Mittel der Wahl⁸⁵ und wird in der Regel mit 40 mg /m² Körperoberfläche einmal pro Woche appliziert.⁸⁶ Bei Kontraindikationen für Cisplatin, im Rahmen von fortgeschrittenen Karzinomen oder palliativen Behandlungssituationen kann alternativ Carboplatin (ggf. plus Paclitaxel) gegeben werden. Diese Therapieoption ist weniger toxisch bei ähnlich guter Wirksamkeit.^{87,88}

3) Perkutane Bestrahlung

Indikation

Ältere Studien haben gezeigt, dass eine adjuvante Radiochemotherapie nach erfolgreicher OP das rezidivfreie Überleben der Patientinnen signifikant verlängert.^{89,90} In der aktuellen S3-Leitlinie von 2014 wird aufgrund der vermehrten Nebenwirkungen dieser multimodalen Therapie, jedoch eine unimodale Therapie vorgezogen. Bei einem lokal sehr begrenzten Tumor (Stadium IA1) bleibt die Operation die Therapie der Wahl; ab einem Stadium IIB oder ab Stadium IB mit min. 2 Risikofaktoren die definitive Radiochemotherapie.^{91 92} In einem IB – IIA Stadium ohne Risikofaktoren sind die Operation, sowie eine primäre Radiochemotherapie in ihrer Auswirkung auf das Überleben der Patientinnen als gleichwertig anzusehen.⁹³ Bei einem Befall der pelvinen Lymphknoten sollte immer primär eine Radiochemotherapie erfolgen.

Risikofaktoren

Die therapie relevanten Risikofaktoren sind ähnlich den prognostischen Faktoren (s. Prognose). Ein fortgeschrittenes Tumorstadium, ein neuroendokriner Subtyp, positive Resektionsränder, ein hohes Grading sowie eine große Tumorgroße veranlassen dazu, auch in frühen Stadien, die Radiochemotherapie als primäre Therapie zu bevorzugen.

Techniken und Strahlendosis

Es werden verschiedene Arten der perkutanen Bestrahlung beim Zervixkarzinom eingesetzt; die frühere 3D-konformale Technik wurde heutzutage weitestgehend von der

intensitätsmodulierten IMRT oder volumenmodulierten VMAT Technik abgelöst. Bei der 3D Technik war die Standard Fraktionierung am Universitätsklinikum der LMU München 1.8 Gy Einzeldosis (ED) bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 50.4 Gy auf den Primärtumor mit Lymphabfluss, gefolgt von einem sequentiellen Boost⁸⁶. Im Gegenteil dazu wird bei der IMRT-Technik ein simultan integrierter Boost mit 2.2 / 2.3 Gy ED bis 55 oder 57.5 Gy Gesamtdosis angewendet. Der Boost erfolgt in der Regel auf die pathologischen Lymphknoten.

Bestrahlung der paraaortalen Lymphabflusswege

Wenn die paraaortalen Lymphknoten befallen sind, spricht man von Fernmetastasen und einem M1 Stadium. Diese können bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Rahmen des Lymphknotensamplings oder im Rahmen der bildgebenden Abklärung auffallen. Sind die Lymphknoten bereits bei Erstdiagnose befallen, erfolgt die Bestrahlung heutzutage simultan zur Beckenbestrahlung. In Zeiten der 3D-konformalen Technik wurde die paraaortale Bestrahlung in der Regel sequentiell durchgeführt. Die empfohlene Gesamtdosis war 45 Gy GD mit Boost auf die makroskopischen Lymphknoten. Das Chemotherapeutikum der Wahl war ebenfalls Cisplatin, es wurde in der klinischen Routine jedoch auch häufig Mitomycin C verwendet. ⁹⁴⁻⁹⁶

4) Brachytherapie

Zusätzlich zur Radiochemotherapie muss zwingend eine Brachytherapie erfolgen, um den Primärtumor adäquat zu behandeln. Sie wird in der Regel am Ende oder zeitlich versetzt von der perkutanen Strahlentherapie angewendet, damit die Sondierbarkeit der Zervix verbessert ist und sich der Tumor bereits verkleinert hat. Die Brachytherapie verringert vor allem das Auftreten von Lokalrezidiven, hat aber auch Einfluss auf das Überleben. ⁹⁷ Die erste Brachytherapie beim Zervixkarzinom wurde 1904 durchgeführt. Während früher Radium als Strahlenquelle verwendet wurde, wird seit 1958 hauptsächlich Iridium im sogenannten Afterloading Verfahren angewandt. ⁹⁸

Bestrahlungsvolumina

Bei der Bestrahlungsplanung werden verschiedene Zielvolumina definiert. Der Primärtumor, den man durch die gynäkologische Untersuchung und MRT- Bildgebung identifizieren kann, wird als Gross Tumor Volume (GTV) kontuiert. Der umliegende Bereich, in welchem eine

mikroskopische Tumoraussaat vorliegen kann, wird als Clinical Tumor Volume (CTV) definiert. Beim Zervixkarzinom beinhaltet das CTV immer die gesamte Zervix. Das Planning Target Volume umfasst zusätzlich zum CTV einen umgebenden Sicherheitsabstand, der z.B. die Lageveränderungen der Organe oder Unterschiede bei der Patientenlagerung berücksichtigt.

⁸⁶ Bei der Brachytherapie ist das PTV und das CTV meist gleich.

1934 wurde erstmals das „Manchester System for gynecological applications“ erwähnt, welches den „Punkt A“ als wichtigsten Referenzpunkt bei der 2D Planung für die Dosierung der Brachytherapie beim Zervixkarzinom definiert hat. Dieser Punkt lässt sich unabhängig von anatomischen Gegebenheiten und unterschiedlichen Strahlungsquellen festlegen. Der Punkt A befindet sich 2cm seitlich des Uteruskanals und 2cm oberhalb der seitlichen Scheidenfornix; kann aber auch anhand des Vaginalrings und des Intrauterin Stiftes des Zervix-Brachytherapie - Applikators definiert werden. Ein weiterer Referenzpunkt ist „Punkt B“, welcher 3 cm lateral von Punkt A und somit insgesamt 5cm lateral des Uteruskanals liegt. ⁹⁹

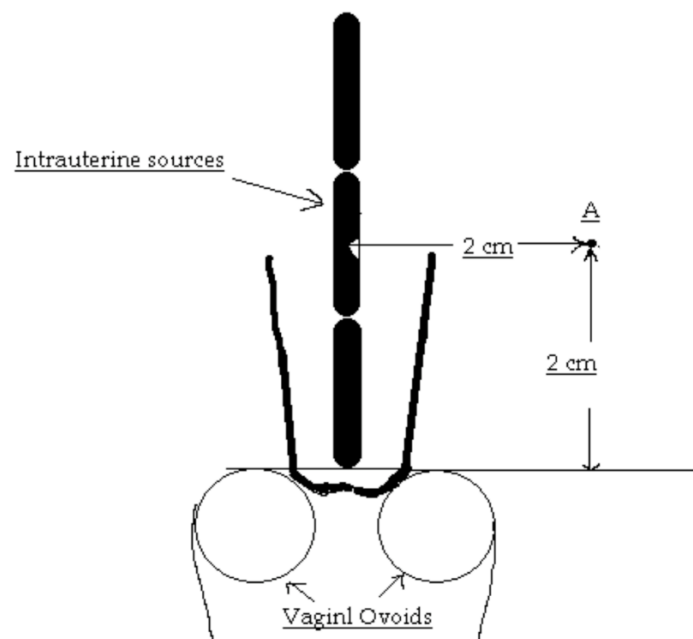


Abbildung 3: Anatomische Lage von Punkt A ⁹⁹

Seit 1999 wird die Brachytherapie zunehmend 3D geplant und MRT-gestützt durchgeführt. Anstelle des zweidimensionalen „Punkt A“ wird die Bestrahlungsplanung hierbei anhand der reellen Ausdehnung von GTV und CTV vorgenommen. Diese werden bei der initialen Planung, sowie bei jeder Brachytherapie Planung erneut festgelegt. Die CTV Anpassung muss deshalb erfolgen, da sich der Tumor durch die vorangegangene Radiochemotherapie verändern kann.

Das CTV wird anhand des Rezidiv - Risikos in zwei Areale aufgeteilt. Das High Risk CTV (HR CTV) umfasst das GTV, die gesamte Zervix, sowie den umliegenden Bereich, in dem weitere Tumorausläufer vermutet werden („grey zones“ im MRT). Das Intermediate Clinical Tumor Volume (IR CTV) beinhaltet zusätzlich einen Sicherheitsabstand von 5-15mm und umfasst immer die initiale Tumorausdehnung bei Erstdiagnose und wird unabhängig vom Regressionsgrad festgelegt.¹⁰⁰

Applikatoren

Es gibt verschiedene Applikatoren, welche für die Brachytherapie des Zervixkarzinoms eingesetzt werden können und MRT kompatibel sind. In der Regel wird ein intracavitärer Stift in den Uterus eingebracht und ein Ring oder zwei Ovoide unterhalb der Portio angebracht. Wenn die Vagina ebenfalls befallen ist, gibt es auch die Möglichkeit, einen zylinderförmigen Applikator einzusetzen, um diese mit zu bestrahlen. Neuere Hybrid-Applikatoren, wie der Venezia Applikator (Firma ELEKTA, Schweden), haben zudem die Möglichkeit, je nach Tumorausdehnung die Parametrien oder sonstige Tumorausläufer zusätzlich interstitiell zu spicken. Außerdem ermöglicht die kombinierte intracavitäre/interstitielle Brachytherapie eine zum Teil bessere Schonung der Risikoorgane.¹⁰¹

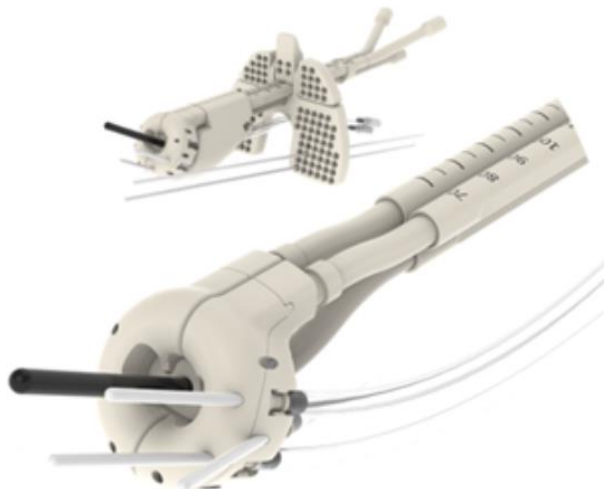


Abbildung 4: Venezia Applikator für die kombinierte interstitielle-intracavitäre Brachytherapie¹⁰²

Dosisleistung und Dosisverschreibung

Die Brachytherapie kann mittels verschiedener Dosisleistungen erfolgen: Low Dose Rate (LDR), Pulse Dose Rate (PDR) oder High Dose Rate (HDR). Bei der HDR ist die Dosisleistung

>12Gy/h und somit wesentlich höher als bei der LDR (<2Gy/h). Dadurch ist die Behandlung prinzipiell auch ambulant möglich und die einzelnen Fraktionen zeitlich deutlich kürzer. Während früher hauptsächlich mit der LDR Technik gearbeitet wurde, wird seit einigen Jahren die HDR Technik bevorzugt, da sie eine gleiche Wirksamkeit bei höherem Komfort für die Patientinnen bietet.^{103,104} Bei der PDR Technik wird die Strahlung in kurzen Pulsen, normalerweise einmal pro Stunde, appliziert. Die PDR hat gegenüber der HDR den Vorteil, dass nach jedem Puls Bestrahlung, das gesunde umliegende Gewebe Zeit zur Reparatur hat. Neueste Studien haben gezeigt, dass PDR und HDR eine vergleichbar gute Wirkung haben.

^{105,106}

Es gibt verschiedene Behandlungsschemata mit unterschiedlichen Fraktionierungen. Häufige Fraktionierungen für die definitive Therapie des Zervixkarzinoms sind 4 x 6 Gy oder 4 x 7 Gy nach perkutaner Radiotherapie. In der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums der LMU München war eine Fraktionierung mit 4 x 6 Gy früher das Standardbehandlungsschema. Heutzutage wird prinzipiell eine Dosis von 90-95Gy im HR-CTV (D90) angestrebt.

Äquivalenzdosis

In der Strahlentherapie können verschiedene Behandlungsschemata mit unterschiedlichen Fraktionierungen mithilfe der Äquivalenzdosis in 2 Gy Einzeldosis EQD2 umgerechnet werden und erlauben damit eine Vergleichbarkeit unterschiedlicher Schemata. Beim Zervixkarzinom ist dies wichtig, um die Strahlendosis, mit welcher der Tumor durch Teletherapie und Brachytherapie zusammengerechnet bestrahlt wird, zu ermitteln. Laut aktueller Studienlage wird eine Strahlendosis im HR-CTV von $\geq 85\text{Gy}$ in 90% des Volumens (D90) empfohlen, da hiermit ein besseres Outcome erreicht wird.^{107,108 109,110} Durch die enge Lage im Becken müssen auch die Dosiswerte der benachbarten Organe, wie Rektum und Harnblase berücksichtigt werden, da die OAR eine maximal tolerierbare Strahlendosis haben, die nicht überschritten werden sollte. Hierfür wird die Dosis in 2ccm (D2cc) berücksichtigt, welche bei der Harnblase $\leq 90\text{ Gy}$ und beim Rektum $\leq 75\text{ Gy}$ Gesamtdosis liegen sollte, um schwerwiegende Grad 3-4 Toxizitäten zu vermeiden.^{111 112} Mittels der IMRT Technik lassen sich die OAR bereits schon bei der perkutanen Therapie signifikant besser schonen¹¹³. Bei der 3D-Technik wird zur Schonung der OAR vor der Brachytherapie in der Regel ein Mittelblock ab

39.6 Gy eingesetzt.

Akut- und Spättoxizität

Die Akut- und Spättoxizitäten durch die Bestrahlung werden mithilfe der CTCAE- Klassifikation ermittelt. Es gibt diese für alle Organsysteme und in der Regel werden die Nebenwirkungen in 5 Schweregrade eingeteilt.

1. Grad 1: milde unerwünschte Ereignisse
2. Grad 2: moderate unerwünschte Ereignisse
3. Grad 3: schwerwiegende aber nicht lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse
4. Grad 4: lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse
5. Grad 5: Tod durch unerwünschte Ereignisse ¹¹⁴

Bei der Bestrahlung des Zervixkarzinom sind durch die räumliche Lage vor allem das gastrointestinale, das urogenitale System und die Wirbelsäule, sowie das Becken betroffen.

Prognose

2012 sind in Deutschland 1600 Patientinnen an einem Zervixkarzinom verstorben.¹ Die Sterberate hat sich somit in den letzten Jahren mehr als halbiert.¹¹⁵ Die mittlere 5-Jahres Überlebensrate liegt bei 68%, die Überlebensrate für 10 Jahre knapp darunter. ¹¹⁶

Für die Prognose entscheidend sind vor allem die Tumorgröße, die Invasionstiefe und die Parametrieninfiltration.¹¹⁷ Weitere ungünstige Prognosefaktoren sind ein N1 und/oder M1 Stadium bei Diagnosestellung ¹¹⁸ und das Vorliegen eines neuroendokrinen Subtypes¹¹⁹. Außerdem hat das Adenokarzinom eine schlechtere Prognose als das Plattenepithelkarzinom.

120,121

UICC - Stadium	0	1	2	3	4
Rel. 5-Jahres Überlebensrate	100%	95%	75%	58%	21%

Rel. 10-Jahres Überlebensrate	100%	93%	71%	51%	16%
----------------------------------	------	-----	-----	-----	-----

Tabelle 3: Überlebensrate je nach TNM Stadium⁶⁹

Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll die Versorgungsrealität der definitiven Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms dargestellt werden und das onkologische Outcome analysiert werden. In der aktuellen S3-Leitlinie wird die primäre Radiochemotherapie mit nachfolgender Brachytherapie im Afterloading-Verfahren zur definitiven Behandlung bei fortgeschrittenen Zervixkarzinomen empfohlen. In dieser retrospektiven, monozentrischen Arbeit wird anhand eines kleinen Patientinnenkollektivs ausgewertet, wie sich die aktuelle Therapieempfehlung im klinischen Alltag umgesetzt wird und wie hoch das Gesamtüberleben und die Fernmetastasierungsrate ist und welche Faktoren diese beeinflussen. Ein besonderes Augenmerk lag auf Patientinnen, welche ein M1 Stadium mit befallenen paraaortalen Lymphknoten hatten und eine sequentielle paraaortale Bestrahlung bekamen.

2. Material und Methodik

Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden die Daten von allen Patientinnen statistisch ausgewertet, welche ein invasives Zervixkarzinom aufwiesen und an der Klinik für Strahlentherapie der LMU München mittels definitiver Radio(chemo)therapie behandelt wurden. Bei der Auswertung wurden alle histologischen Subtypen miteingeschlossen. Es wurden jedoch nur Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Zervixkarzinom, ab einem Stadium FIGO II berücksichtigt. Von der Auswertung wurden Patientinnen ausgeschlossen, welche primär hysterektomiert wurden oder andere Fernmetastasen als paraaortale Lymphknoten aufwiesen.

Untersuchungszeitraum und Aufbau der Datenbank

Alle Patientinnen erhielten zwischen 2008 und 2014 die Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms und wurden in diesem Zeitraum am Universitätsklinikum München in der Klinik für Strahlentherapie bestrahlt. Das Follow Up wurde bis Januar 2017 erhoben.

Es wurde eine Datenbank mit dem Programm Microsoft Excel (Version 2017) erstellt, welche verschiedene Informationen zu den persönlichen Patientendaten, Tumorcharakteristika, Diagnostik, Therapie und Follow Up enthielt.

1. Persönliche Daten	Name, Vorname, Geburtsdatum, Adresse, Telefonnummer, Geschlecht
2. Tumorcharakteristika	Histologie, Grading, TNM Klassifikation, FIGO Stadium, bei N1: Lokalisation der befallenen LK, Beschwerden vor Erstdiagnose, Parametrienbefall, Infiltration Rektum, Infiltration Blase, Tumorgröße
3. Diagnostik	Datum Erstdiagnose, Lymphnodektomie, Anzahl und Lokalisation herausgenommener und befallener LK, PET vor RT, PET nach RT, MRT nach RT, CT nach RT
4. Therapie: Chemotherapie	Beginn und Ende CHT, Substanz, Dosis, Zahl der Zyklen, CHT während RT PLN,

5. Therapie: perkutane Bestrahlung	Bestrahlungsintention, Beginn und Ende RT, Unterbrechung > 4d, GD Tumor, ED Tumor, GD PLN, ED PLN, Technik, Boost Lokalisation, Boost Dosis, EQD2 (zus. Mit BT), Mittelblock,
6. Therapie: Brachytherapie	Beginn und Ende BT, GD BT, ED BT, Anzahl Fraktionen
7. Spättoxizität	Gastrointestinal: Strahlenproktitis/Colitis, Rektum Ulcus, Rektum Nekrose, Verstopfung, Blähungen; Knochen: Insuffizienzfraktur Becken, Insuffizienzfraktur Wirbelsäule; Harnwege: vermehrter Harndrang, Inkontinenz; Vagina: Trockenheit, Verengung, Verklebung, Dyspareunie, blutiger Ausfluss, Schmerzen, entzündete Schleimhaut
8. Nachsorge	Response in bildgebenden Verfahren, Lokalrezidiv, LK Rezidiv, Fernmetastasen, Fernmetastasen Lokalisation, Fernmetastasen Datum, Fernmetastasen Therapie, Tod, Datum Tod, Todesursache, letztes Follow Up

Tabelle 4: Aufbau der Datenbank

Dokumentation und Informationserhebung

Die Daten wurden ab 2015 retrospektiv mithilfe der Patientenakten der Klinik für Strahlentherapie, sowie aus den digitalen Patientenakten gesammelt. Somit konnten auch Untersuchungen und Behandlungen anderer Fachabteilungen des Universitätsklinikums München hinzugezogen werden, sodass eine vollständige, weit gefächerte Darstellung der Krankengeschichte der Patientinnen gelang.

Für genauere Informationen bezüglich der Chemotherapie wurde das Chemotherapie Bestellsystem Zenzy verwendet, bezüglich der Bestrahlungsdetails das Programm der Klinik für Strahlentherapie Mosaiq. Für das Follow Up wurden vor allem die Berichte der klinischen Nachsorgen verwendet. Die Patientinnen stellten sich in regelmäßigen Zeitabständen in der Klinik für Strahlentherapie zur Nachsorge vor und es wurde eine vollständige Anamnese in Bezug auf aktuelle Beschwerden und Vorliegen von Spättoxizitäten, sowie eine umfassende

klinische und bildgebende Verlaufsuntersuchung zur Beurteilung des Zervixkarzinoms durchgeführt. Patientinnen, welche nicht zu den Nachsorgeterminen erschienen sind, wurden telefonisch kontaktiert und zur Nachsorge einbestellt. Bei Patientinnen, welche bereits verstorben waren, wurde entweder der Hausarzt oder die Angehörigen kontaktiert.

Zusätzlich wurde für alle Patientinnen die Follow Up Information aus dem Tumorregister München verwendet. Dieses erhob bis 2018 routinemäßig Informationen von 75 Krankenhäusern und verschiedenen niedergelassenen Ärzten und hatte ein Einzugsgebiet von 4.86 Millionen Menschen.¹²² Neben Tumor- und Behandlungscharakteristika wurde im Tumorregister auch der Todeszeitpunkt und die Todesursache von den Einwohnermeldeämtern eingeholt, sowie das Auftreten eines Rezidivs oder Fernmetastasen erhoben.

Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 25) ausgewertet. Mit diesem Statistikprogramm wurde für alle Variablen eine deskriptive Analyse mit absoluten und relativen Werten durchgeführt.

Das Überleben wurde mittels Kaplan Meier Methode berechnet und mit dem Log Rank Test miteinander verglichen. Die univariate Analyse zur Bestimmung der Korrelation zwischen den einzelnen Variablen und dem Gesamtüberleben, sowie der Entwicklung von Fernmetastasen wurde mit der Kaplan-Meier Methode bestimmt; die multivariate Analyse mithilfe der Cox Regression. Für die Lokalrezidive und die Lymphknotenrezidive konnten keine Überlebensanalysen durchgeführt werden, da es zu wenig Events gab. Für alle statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von 5% angenommen.

3. Ergebnisse

Patientenkohorte

Die Patientenkohorte umfasst 47 Patientinnen, welche zwischen 2008 und 2014 am Universitätsklinikum München in der Klinik für Strahlentherapie bestrahlt wurden. Das Patientenalter reicht von 32 bis 82 Jahre, das mittlere Alter lag bei 59 Jahren. 66% der Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung postmenopausal.

Alter (Jahre)	n	Prozent
30-39	7	14,9
40-49	8	17
50-59	13	27,7
60-69	15	31,9
70-79	3	6,4
80-89	1	2,1

Tabelle 5: Altersverteilung

Tumorcharakteristika

Es wurden 4 verschiedene Histologietypen des Zervixkarzinoms gefunden, wobei der größte Anteil Plattenepithelkarzinome (85.1%) waren. Adenokarzinome lagen bei 10.6%, neuroendokrine Karzinome und adeno-squamöse Karzinome bei jeweils 2.1%.

Der Differenzierungsgrad der Tumore umfasste die Grading Stufen 1-3, jedoch lagen vorwiegend mäßig bis wenig differenzierte Tumore vor. Größe und Ausdehnung des Tumors waren in dieser Patientenkohorte sehr variabel und umfassten die Stadien T1b bis T4a. Im Diagramm 6 sind diese detailliert dargestellt.

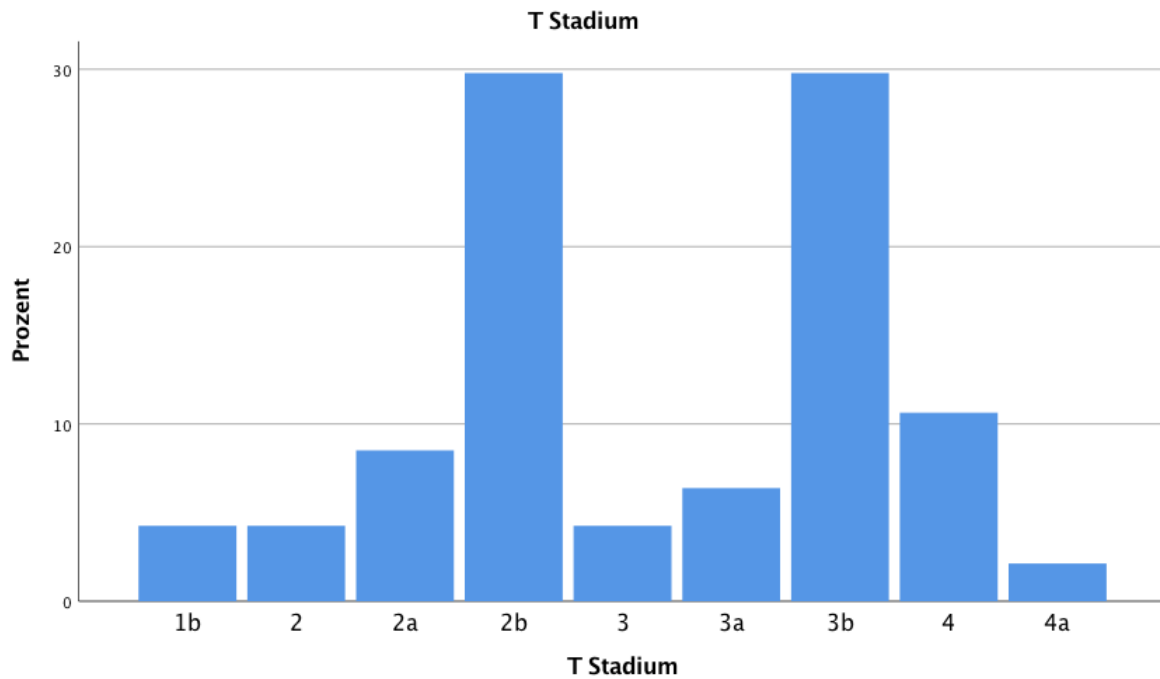


Abbildung 5: Verteilung T Stadien

Insgesamt hatten 72.3% der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits befallene Lymphknoten, und 39.3% auch paraaortale Lymphknoten-Metastasen. Daraus ergibt sich ein vielfältiges Bild in der FIGO Klassifikation. Die Mehrzahl der Patientinnen hatten ein FIGO 3 Stadium (46.8%), 14.9% ein FIGO 2 Stadium und 38.3% ein FIGO 4 Stadium. Die genaue Verteilung der Stadien findet man in Abbildung 6.

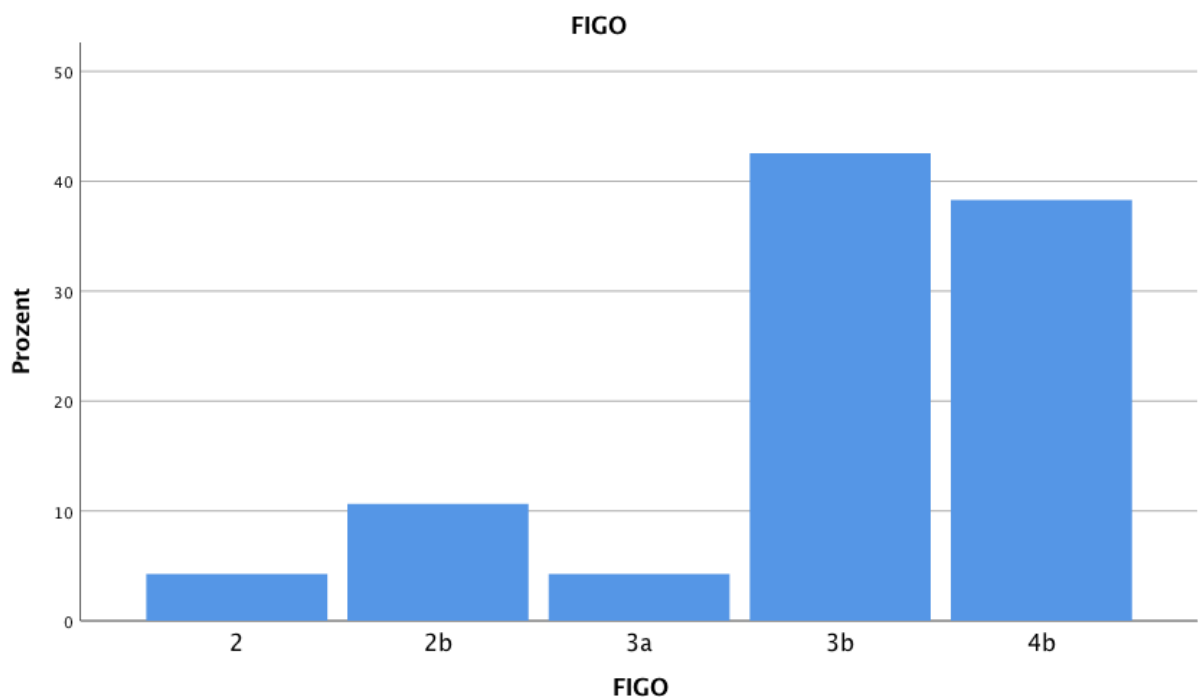


Abbildung 6: Verteilung FIGO Stadien

	Stadium	n	Prozent
T	1	/	/
	1a	/	/
	1b	2	4,3
	2	2	4,3
	2a	4	8,5
	2b	14	29,8
	3	2	4,3
	3a	3	6,4
	3b	14	29,8
	4	5	10,6
	4a	1	2,1
	4b	/	/
N	0	13	27,7
	1	34	72,3
M	0	30	61,7
	1	18	38,3
G	1	3	6,4
	2	22	46,8
	3	22	46,8
FIGO	1	/	/
	2	2	4,3
	2a	/	/
	2b	5	10,6
	3	/	/
	3a	2	4,3
	3b	20	42,6
	4	/	/
	4a	/	/
	4b	18	38,3

Tabelle 6: Verteilung T, N, M, FIGO und Grading

Bei 68.1% der Patientinnen waren die Parametrien befallen, davon bei 40% beidseitig. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen (53.2%) war außerdem die Scheide vom Primärtumor infiltriert, bei 23.4% auch die Gebärmutter. Bei 3 Patientinnen lag eine Infiltration der Harnblase und in 4 Patientinnen eine Infiltration der Beckenwand vor. Das Rektum war bei keiner Patientin infiltriert.

Diagnostik

Es wurden verschiedene bildgebende Verfahren zur Diagnose des Zervixkarzinoms herangezogen. Um die Tumorausdehnung und den möglichen Befall von Lymphknoten, sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen abzugrenzen wurde bei 78.7% der Patientinnen vor Beginn der Radio(chemo)therapie ein PET-CT durchgeführt.

Es gab verschiedene Beschwerden, welche zur Diagnose des Zervixkarzinoms geführt haben. Fast alle Patientinnen litten unter vaginalen Blutungen, einige hatten zusätzlich andere Beschwerden. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 7.

Beschwerden	n	Prozent
Vaginale Blutung	26	55,3
Schmerzen im Unterbauch / Beckenbereich	6	12,8
Tumor selbst getastet	1	2,1
Rückenschmerzen	1	2,1
Vaginale Blutung plus Schmerzen im Unterbauch / Beckenbereich	6	12,8
Schmerzen im Unterbauch / Beckenbereich plus Behinderung beim Koitus	1	2,1
Vaginale Blutungen plus Metrorrhagie	1	2,1
Vaginale Blutung plus Schmerzen im Unterbauch / Beckenbereich plus Metrorrhagie	1	2,1
Schmerzen im Unterbauch / Beckenbereich plus B-Symptomatik plus Metrorrhagie	1	2,1
Keine Information vorhanden	3	6,4
Gesamt	47	100,0

Tabelle 7: Beschwerden vor Erstdiagnose

Bei 36.2% der Patientinnen wurde vor der Therapie ein operatives Lymphknotenstaging durchgeführt. Bei einem Großteil der Patientinnen wurden sowohl pelvine, als auch paraaortale Lymphknoten gesampelt. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen (58.8%), bei denen Lymphknoten entnommen wurden, waren diese auch von Tumorzellen befallen.

	Patientinnen mit entnommenen LK	Prozent	Patientinnen mit befallenen LK	Prozent
nur pelvin	3	17,6	4	40
nur paraaortal	3	17,6	2	20
pelvin & paraaortal	9	52,9	4	40
andere	2	11,8	/	/
gesamt	17	100	10	100

Tabelle 8: Verteilung LK Staging

Die Mehrheit der Patientinnen (89.4%) erhielt vor Therapiebeginn eine Probenentnahme der Zervix, um die Diagnose des Zervixkarzinoms auch pathologisch zu sichern. Bei 34 der 47 Patientinnen wurden außerdem eine Zystoskopie und eine Rektoskopie durchgeführt, um eine Infiltration der Blase und des Rektums auszuschließen.

Therapie

Alle Patientinnen wurden in kurativer Behandlungsintention therapiert.

Perkutane Bestrahlung Primärtumor und Lymphabflusswege

Alle eingeschlossenen Patientinnen wurden bestrahlt. Die meisten Patientinnen (85.1%) erhielten einen Boost, der entweder auf die Parametrien, befallene Lymphknoten oder den Primärtumor appliziert wurde. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen (52.5%) wurde ein Boost auf mehrere dieser Stellen appliziert.

Boost Lokalisation	n	Prozent
Nur Parametrien	10	21,3
Nur befallene /PET-positive LK	5	10,6
Nur Primärtumor	4	8,5
Parametrien und befallene /PET-positive LK	16	34
befallene /PET positive LK und Primärtumor	2	4,3
Parametrien, befallene /PET - positive LK und Primärtumor	1	2,1
Parametrien und Primärtumor	2	4,2
Kein Boost	7	14,9
Gesamt	47	100

Tabelle 9: Applikationsorte des Boosts

85.1% der Patientinnen wurden mittels 3D-Technik bestrahlt, während 14.9% mit der neueren IMRT Technik behandelt wurden. Außerdem wurden 30 Patientinnen (63.8%) mit einem Mittelblock zur Schonung von Blase und Rektum bestrahlt. Bei einem Großteil der Patientinnen (83.3%) wurde dieser ab einer Bestrahlungsdosis von 39.6 Gy angewendet.

Perkutane Bestrahlung paraaortale Lymphknoten

29.8 % der Patientinnen erhielten zusätzlich zur pelvinen Bestrahlung auch eine paraaortale Bestrahlung. Diese wurde sowohl bei M1 Status bei Erstdiagnose also auch bei im Verlauf auftretenden Fernmetastasen angewendet. 3 Patientinnen erhielten die paraaortale Bestrahlung simultan mit der primären Bestrahlung, die restlichen 11 Patientinnen erhielten diese sequentiell. Der Großteil der paraaortal bestrahlten Patientinnen (82.4%) erhielt parallel zur Radiotherapie eine ergänzende Chemotherapie, 92.9% davon erhielten Mitomycin C.

Brachytherapie

89.4% der Patientinnen erhielten nach der perkutanen Radiotherapie eine Brachytherapie im Afterloading-Verfahren. 61.7% bekamen 4 Fraktionen à 6 Gy; der Rest erhielt andere Fraktionierungsschemata.

ED (Gy)	Anzahl Fraktionen	GD (Gy)	EQD2	n	Prozent
6	2	12	16	1	2,1
6	3	18	24	10	21,3
6	4	24	32	29	61,7
7	4	28	39.7	1	2,1
7,5	4	30	43.8	1	2,1
Keine BT				5	10,6
Gesamt				47	100,0

Tabelle 10: Gesamtdosis und EQD2 der Brachytherapie

Chemotherapie

Bis auf drei Patientinnen, haben alle Patientinnen (93.6%) parallel zur Bestrahlung eine Chemotherapie erhalten. 80.9% bekamen Cisplatin mit einer Dosierung von 40mg/m² KÖF/wöchentlich, bei den anderen musste aufgrund von Nebenwirkungen des Cisplatins auf andere Substanzen wie Carboplatin (8.5%) oder Mitomycin C (2.1%) ausgewichen werden.

Äquivalenzdosis

Die mittlere Bestrahlungsdosis berechnet nach der EQD2 (α/β 10) aus BT und EBRT betrug am Primärtumor 78.44Gy. Zum damaligen Zeitpunkt erreichte das Standard Schema der Klink für Strahlentherapie des Universitätsklinikums München eine kumulative EQD2 von 81.6 Gy, welche sich aus 28 x 1,8Gy perkutane Bestrahlung und 4x 6Gy Afterloading ergibt. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (53.2%) hat diese Gesamtdosis von 81.6Gy erhalten, 40.4% weniger und 6.4% mehr. Es gab verschiedene Gründe für das Abweichen vom Standard Schema, wie beispielsweise ein schlechter Allgemeinzustand der Patientin. Die mittlere Dosis im pelvinen Lymphabfluss lag bei 48.6 Gy (Spanne: 44.3-49.6 Gy; Standardabweichung ± 2.04

Gy), die mittlere EQD2 aus perkutaner Bestrahlung und Afterloading lag im Primärtumor bei 78.44Gy (Spanne: 53.1-89.2Gy; Standardabweichung ± 7.41 Gy).

EQD2 (Gy) von RT des Primärtumors und BT	n	Prozent
53,1	1	2,1
58,4	1	2,1
59,6	1	2,1
60,2	1	2,1
66,1	1	2,1
73,6	4	8,5
75,6	1	2,1
76,3	1	2,1
78	1	2,1
79,9	5	10,6
80,9	1	2,1
81,2	1	2,1
81,6	25	53,2
86	1	2,1
88	1	2,1
89,2	1	2,1
Gesamt	47	100,0

Tabelle 11: Verteilung EQD2

Follow Up

Für die bildgebende Nachsorge wurden in regelmäßigen Abständen CTs und MRTs durchgeführt, bei 55.3% der Patientinnen zusätzlich PET-CT Untersuchungen. Das Follow Up endete im Januar 2017, das mittlere Follow Up lag bei 38.81 Monaten (Spanne 5-103 Monate). Für 48.8% der Patientinnen lag ein Follow Up von 3 Jahren oder länger vor; für 21.3% von 5 Jahren oder länger.

Follow Up Zeit in Monaten	n	Prozent
0-9	5	10,6
10 -19	7	14,9
20-29	9	19,1
30-39	7	14,9
40-49	5	10,6
50-59	4	8,5
60-69	2	4,3
70-79	3	6,4
80-89	3	6,4
90-99	0	0
100-109	2	4,3
Gesamt	47	100

Tabelle 12: Follow Up Zeit

Im Follow Up trat bei 4 Patientinnen (8.5%) ein Lokalrezidiv und bei 3 Patientinnen (6.4%) ein Lymphknotenrezidiv auf. Fast die Hälfte (46.8%) der Patientinnen entwickelte im weiteren Verlauf Fernmetasten. 15 von 22 Patientinnen, die eine Fernmetastase entwickelt haben, wiesen Fernmetastasen an mehreren Lokalisationen auf. Etwa die Hälfte (48.9%) der Patientinnen war bis zum letzten Follow Up Zeitpunkt gestorben.

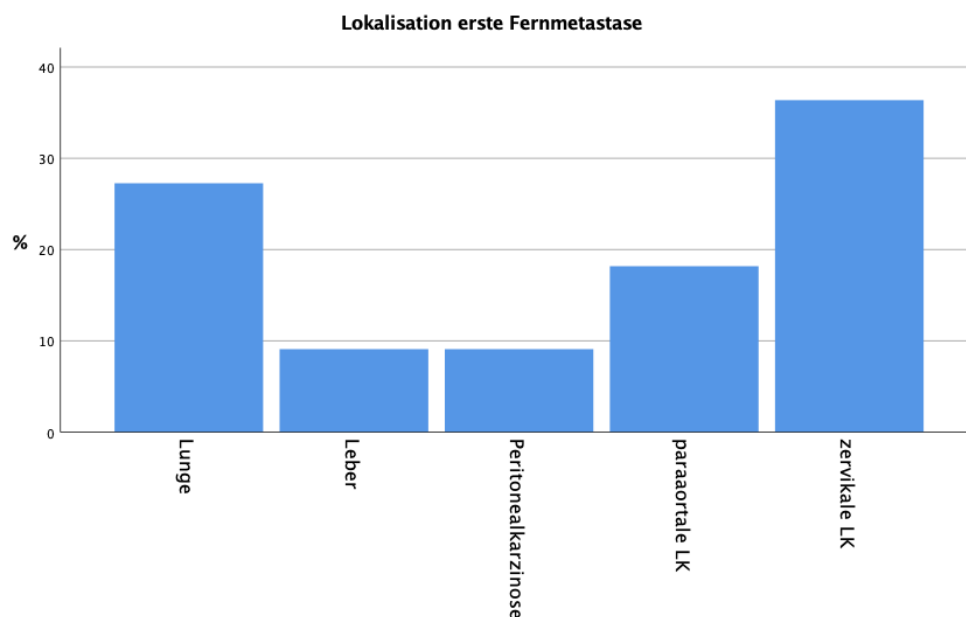


Abbildung 7: Lokalisationen der ersten Fernmetastase

Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

Das mittlere Überleben lag bei 43 Monaten, das 5-Jahres Überleben betrug 42.2%. Es gab verschiedene Faktoren, welche das Überleben positiv oder negativ beeinflussten.

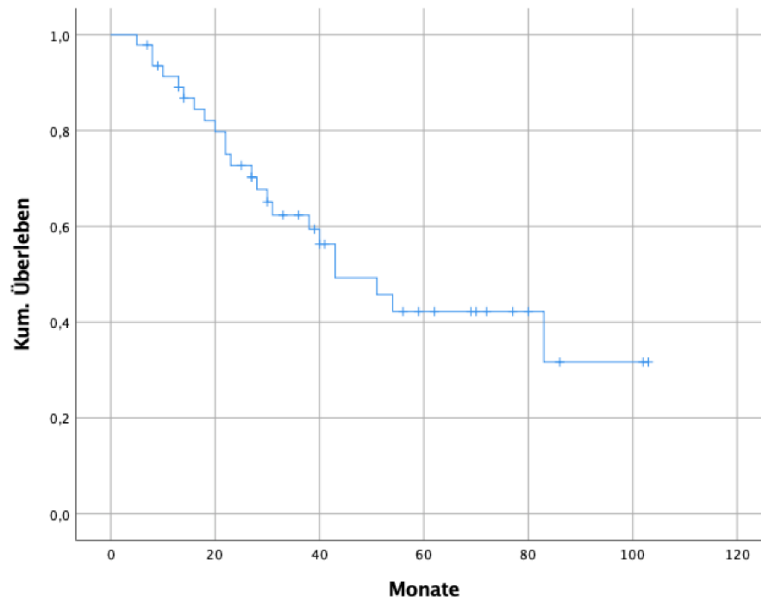


Abbildung 8: Gesamtüberleben

Es gab einen signifikanten Einfluss der FIGO Stadien auf das Gesamtüberleben ($p=0.02$). Während für Patientinnen im FIGO Stadium 2 das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht ist, wiesen Patientinnen im FIGO Stadium 3 eine mediane Überlebenszeit von 83 Monaten (95% Konfidenzintervall: 23.1-142.8) und im Stadium 4 von 43 Monaten (95% KI: 25.5-60.5) auf.

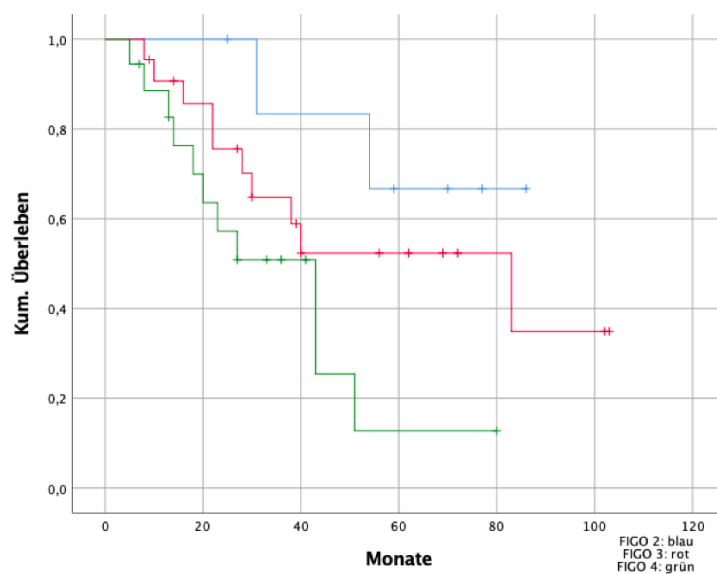


Abbildung 9: Einfluss des FIGO Stadiums auf das Gesamtüberleben

Ebenso hatten paraaortale Lymphknotenmetastasen, also ein M1 Stadium, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0.03$). Das mediane Überleben halbierte sich von 83 Monaten (95% KI: 24.4-141.6), bei keinen vorhandenen Metastasen (M0), auf 43 Monate (95% KI: 25.5-60.5), wenn ein M1 Stadium vorlag.

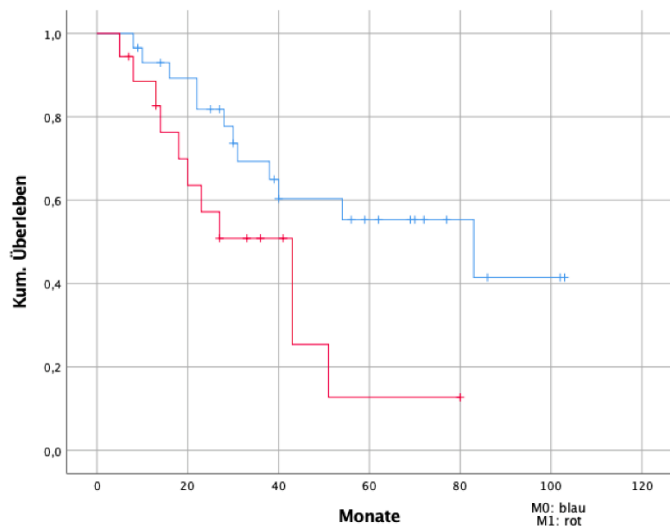


Abbildung 10: Einfluss M1 Stadium auf das Gesamtüberleben

Eine Gesamtdosis von mindestens 81.6 Gy, wirkte sich dagegen positiv auf das Überleben aus. Das Signifikanzniveau betrug hierbei $p=0.036$. Bei Patientinnen, welche eine geringere Bestrahlungsdosis erhalten hatten, betrug das mediane Überleben 28 Monate (95% KI: 5.4-50.6) im Vergleich zu 51 Monaten bei einer Dosis von ≥ 81.6 Gy.

Über den Einfluss der Chemotherapie ließ sich keine Aussage treffen, da die Kohorte, welche keine Chemotherapie erhalten hat, nur aus 2 Patientinnen bestand und eine statistische Auswertung nicht sinnvoll war.

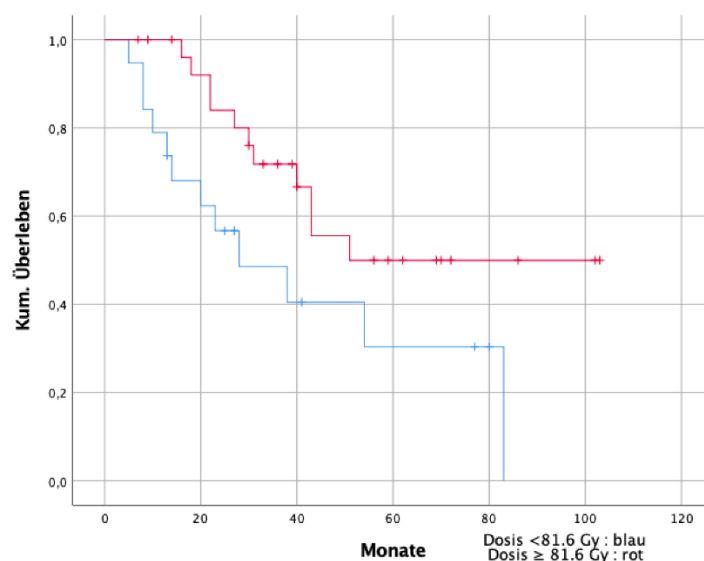


Abbildung 11: Einfluss Bestrahlungsdosis auf Gesamtüberleben

Besonders stark ausgeprägt war der Unterschied im Gesamtüberleben, wenn man die Entwicklung von Fernmetastasen einbezog. Nicht metastasierte Patientinnen (M0) erreichten das mediane Überleben nicht, während die Patientinnen, welche Fernmetastasen entwickelten, ein medianes Überleben von 30 Monaten (95% KI: 16.6-43.4) aufwiesen ($p=0.005$).

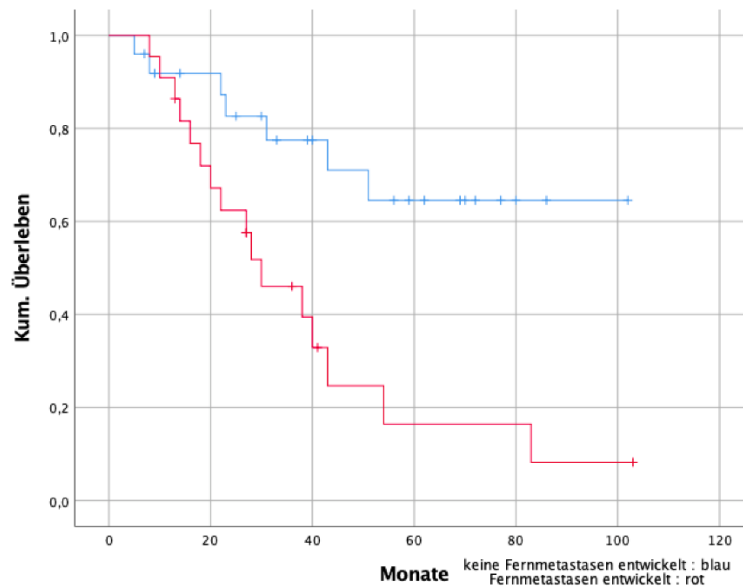


Abbildung 12: Einfluss späterer Fernmetastasen auf Gesamtüberleben

Einflussfaktoren auf die Ausbildung von Fernmetastasen

Therapie späterer Fernmetastasen

46.8% der Patientinnen entwickelten im weiteren Verlauf Fernmetastasen. 4 Patientinnen erhielten eine erneute perkutane Bestrahlung, 7 Patientinnen erhielten eine Chemotherapie, 6 Patientinnen wurden operiert und 4 erhielten eine erneute kombinierte Radiochemotherapie bei paraaortalen Metastasen.

Die mediane Zeit bis zur Entwicklung von Fernmetastasen nach Therapiebeginn des Primärtumors betrug 51 Monate (95% KI: 6.3-95.7). Nach 5 Jahren hatten 51.4% Fernmetastasen entwickelt. Wie beim Überleben gab es auch hierfür prognostische Faktoren.

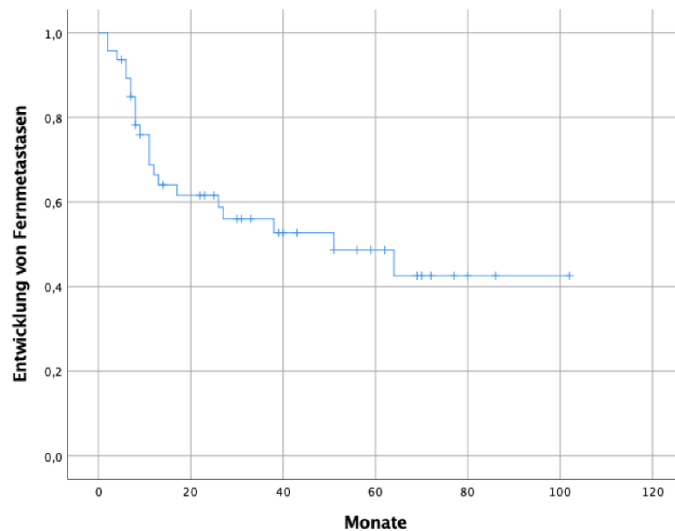


Abbildung 13: Entwicklung von Fernmetastasen

Ähnlich wie beim Gesamtüberleben hatte ein höheres FIGO Stadium einen signifikanten Einfluss auf die Fernmetastasierungsrate. Nach 5 Jahren hatten 20% der Patientinnen mit einem FIGO II Stadium, 46.4% mit einem FIGO III Stadium und 69.2% mit einem FIGO IV Stadium Fernmetastasen entwickelt ($p=0.012$).

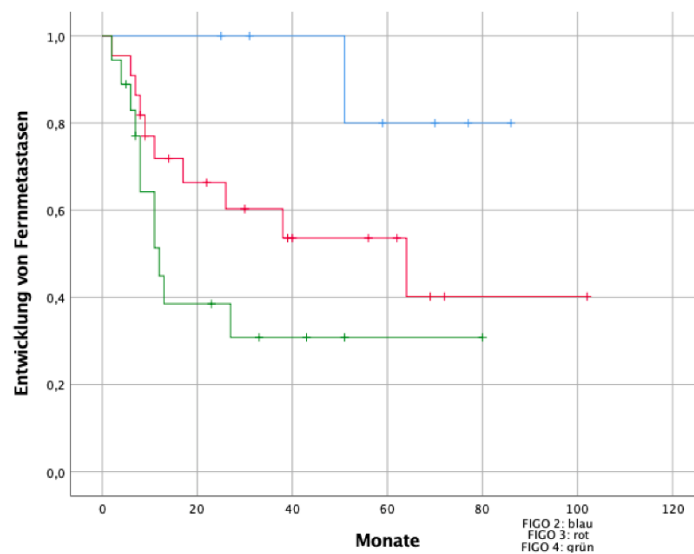


Abbildung 14: Einfluss der FIGO Stadien auf die Entwicklung von Fernmetastasen

Ebenfalls negativ wirkte sich ein anfänglicher M1 Status auf die Entwicklung von späteren Fernmetastasen aus ($p=0.033$). Von den Patientinnen mit einem M1 Stadium bei Erstdiagnose bekamen 69.2% nach 5 Jahren weitere Fernmetastasen, von den Patientinnen mit einem initialen M0 Stadium waren es nur 40.5%.

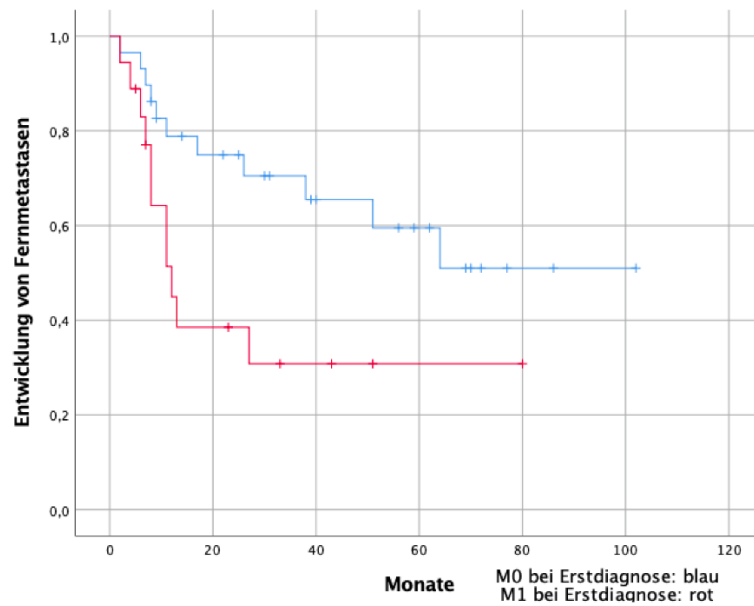


Abbildung 15: Einfluss M1 Stadium auf die Entwicklung von Fernmetastasen

Eine Gesamtdosis von 81.6 Gy oder mehr der kombinierten perkutanen Bestrahlung und Brachytherapie korrelierte auch mit einem geringeren Auftreten von Fernmetastasen. Von den Patientinnen mit einer geringeren Dosis hatten 81.5% nach 5 Jahren Fernmetastasen; im Gegensatz dazu waren es bei den Patientinnen, die mindestens 81.6 Gy Bestrahlungsdosis erhielten, nur 31.9%. Dies war statistisch signifikant ($p=0.005$).

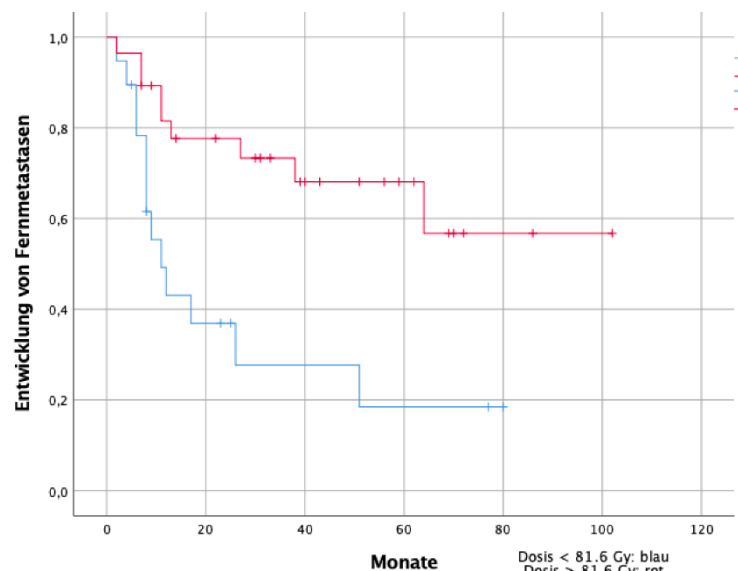


Abbildung 16: Einfluss Bestrahlungsdosis auf das Auftreten von Fernmetastasen

Spättoxizität

Alle Spätnebenwirkungen, welche ab 3 Monate nach Therapieende auftraten, wurden mittels CTCAE Klassifikation Version 4 erhoben. Insgesamt litten 59.6% der Patientinnen an

Spätfolgen der Bestrahlung, bei 27.7% lagen keine Spättoxizitäten vor und bei 12.8% konnten diese nicht erhoben werden. Die häufigste Lokalisation war die Vagina, gefolgt vom gastrointestinalen System, den Harnwegen und den Knochen. Manche Patientinnen litten an Spättoxizitäten in mehreren dieser Organsysteme.

Die häufigste Spätfolge durch die Bestrahlung im Bereich der Vagina war eine Verengung, gefolgt von vaginaler Trockenheit und vaginalem Ausfluss. Bei einer Patientin trat Dyspareunie auf. Bei den Miktionsbeschwerden trat am häufigsten ein erhöhter Harndrang auf, der bis hin zur Inkontinenz reichte. Die genaue Verteilung der CTACE Level lassen sich aus Tabelle 13 entnehmen.

Das gastrointestinale System, sowie Wirbelsäule und Beckenknochen waren häufig von schwerwiegenden Spättoxizitäten betroffen. Jeweils 2 Patientinnen erlitten eine Insuffizienzfraktur des Beckens oder der Wirbelkörper, die auf die Bestrahlung zurückzuführen waren. 8 Patientinnen litten an einer Strahlenproktitis, die bei den meisten Patientinnen interventionspflichtig wurde.

	CTCAE Level	n	Prozent
1) Spättoxizitäten aufgetreten		28	59,6
<u>1.1. Gastrointestinales System</u>		10	35,7
Proktitis/Colitis	2	5	50,0
Rektum Ulkus	3	1	10,0
Rektum Nekrose	4	1	10,0
Verstopfung	1	1	10,0
Blähungen	1	1	10,0
<u>1.2. Harnwege</u>		7	25,0
Vermehrter Harndrang	1	5	71,4
Inkontinenz	1	1	14,2
Harnwege gesamt	2	1	14,2
<u>1.3. Knochen</u>		4	14,2
Insuffizienzfraktur Becken	2	2	50,0
Insuffizienzfraktur Wirbelsäule	1	1	25,0
Knochen gesamt	3	1	25,0
<u>1.4. Vagina</u>		15	53,6
Trockenheit	1	5	33,3
Verklebung/Verengung	1	1	6,7
	2	3	33,3

	3	5	33,3
Dyspareunie	1	1	6,7
Blutiger Ausfluss	4	3	20,0
Schleimhautentzündung	1	1	6,7
	3	1	6,7
Vermehrter Ausfluss	2	1	6,7
Verfrühte Menopause	1	1	6,7
2) Keine Spättoxizitäten		13	27,7
3) Keine Angaben		6	12,8
Gesamt		47	100,0

Tabelle 13: Auftreten von Spättoxizitäten

4. Diskussion

Vergleich mit der aktuellen Studienlage und Literatur

In den letzten Jahren sind zahlreiche Studien erschienen, welche die Therapie des Zervixkarzinoms untersucht und optimiert haben. Seit der Studie von Rose et al.⁸⁵ wurde die kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin als Standardvorgehen etabliert. In der aktuellen S3 Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom aus dem Jahr 2014 wird die primäre Radio(chemo)therapie mit nachfolgender Brachytherapie als primäres Vorgehen bei fortgeschrittenen Tumoren empfohlen. In der vorliegenden Analyse wurde das klinische Outcome eines kleinen Patientinnenkollektivs mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom beschrieben, welches leitliniengerecht an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Klinikum Münchens LMU behandelt wurden, jedoch mit einer - aus heutiger Sicht- veralteten Methode. Alle Patientinnen wurden damals mittels 3D geplanter perkutaner Bestrahlung und intracavitärer 2D-geplanter Brachytherapie behandelt. Heutzutage kommen vorwiegend intensitätsmodulierte Rotationstechniken der perkutanen Bestrahlung zur Anwendung (z.B. IMRT, VMAT) und bezüglich der Brachytherapie wird standardmäßig eine MRT-basierte 3D geplante kombinierte interstitielle/intracavitäre Brachytherapie eingesetzt.¹²³ Durch die kombinierte interstitielle/intracavitäre Brachytherapie können einerseits auch größere Tumore adäquat bestrahlt werden, andererseits zeigt sich auch ein Vorteil hinsichtlich der Risikoorganbelastung.¹⁰¹

Die Besonderheit dieser Kohorte ist, dass sie die klinische Realität widerspiegelt, sodass ein inhomogenes Patientengut mit unterschiedlich weit fortgeschrittenen und metastasierten Zervixkarzinomen vorliegt. Dies hat einen großen Einfluss auf das Überleben und die Fernmetastasierungsrate. Vergleicht man das 5-Jahres Überleben dieser Kohorte mit den Daten des Zentrums für Krebsdaten des Robert Koch Institutes, sieht man, dass dort ein 5-Jahres Überleben von 69% angegeben ist¹²⁴, während es in der aktuellen Analyse nur 42.2% betrug. Dieser Unterschied lässt sich damit erklären, dass in der vorliegenden Arbeit nur lokal fortgeschrittene Karzinome berücksichtigt wurden und die Mehrzahl der Patientinnen bereits ein FIGO 3 Stadium hatte. Dies verdeutlicht, dass höhere FIGO Stadien das Überleben und die Fernmetastasierung signifikant negativ beeinflussen. Dieser Einflussfaktor zeigte sich auch in Studien, welche nur lokal fortgeschrittene Zervixkarzinome analysiert haben.

Eine der wichtigsten Studien zum lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom ist die RetroEMBRACE Studie aus dem Jahr 2016^{123,125}. Dort wurde retrospektiv das klinische Outcome von 731 Patientinnen aus 12 internationalen Zentren ausgewertet. Die mittlere Follow Up Zeit war hierbei vergleichbar mit der vorliegenden Analyse und lag bei 43 Monaten. Patientinnen- und Tumorcharakteristika waren ähnlich heterogen. Die mittlere EQD2 auf Punkt A lag in der aktuellen Studie bei 78.44Gy und in der RetroEMBRACE bei 66.1 Gy. Das 5 Jahres Gesamtüberleben lag hierbei in der RetroEMBRACE bei 65%, während es bei uns nur 42.2% betrug. In der aktuellen Studie entwickelte jedoch ein viel größerer Anteil an Patientinnen Fernmetastasen verglichen mit den Ergebnissen der RetroEMBRACE Studie (46.8% vs. 17%). Dieser Unterschied kann durch eine unterschiedliche Definition von Fernmetastasen erklärt werden. In der RetroEMBRACE Studie zählten im Verlauf auftretende paraaortale Lymphknotenmetastasen als lokoregionäre Rezidive und nicht als Fernmetastasen. Im Gegensatz hierzu machten die paraaortalen Lymphknotenmetastasen in der vorliegenden Studie einen großen Teil der Fernmetastasierung aus, sodass sich hierdurch die verringerte Metastasierungsrate in der RetroEMBRACE Studie erklären lässt. Ein weiterer Unterschied war, dass in der RetroEMBRACE Studie nur 0.7% Patientinnen miteingeschlossen waren, welche zu Beginn ein M1 Stadium hatten; in der vorliegenden Analyse waren es dagegen 39.3%. Daran lässt sich erkennen, dass ein M1 Stadium ein negativer prognostischer Wert für die Entwicklung von Fernmetastasen ist.

Eine andere Studie aus dem Jahre 2009⁹⁶ hatte, ähnlich wie in der aktuellen Arbeit, eine sehr kleine Patientenkohorte (n=33). Auch in dieser Studie wurden Patientinnen bis zum FIGO Stadium IVB berücksichtigt. Dennoch wurden zum Großteil Patientinnen mit FIGO Stadien IIB und IIIB eingeschlossen, während in der vorliegenden Arbeit ein Großteil der Patientinnen ein Tumorstadium IIIB oder IVB aufwies. Der Mittelwert der EQD2 auf Punkt A war in beiden Studien ähnlich, in unserer Studie betrug er 78.44 Gy und in der Vergleichsstudie aus dem Jahr 2009 waren es 76.4 Gy. Das 5-Jahres Überleben war in beiden Studien mit 42.2% und in der Vergleichsstudie mit 47% vergleichbar. Große Unterschied gab es bezüglich der Lokalrezidive (12% vs. 8.5%) und vor allem bei der Fernmetastasierungsrate (18% vs. 46.8%), welche in der vorliegenden Analyse signifikant höher war. Auch hierfür könnte der größere Anteil an M1 Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen ursächlich sein.

Eine weitere Studie von Ribeiro et al aus dem Jahr 2016 ⁹⁷ untersuchte ebenfalls die leitliniengerechte Therapie von fortgeschrittenen Zervixkarzinomen. Mit insgesamt 170 Patientinnen war diese Kohorte weitaus größer. Bezüglich der lokalen Tumorkontrolle zeigte sie ähnliche Erfolge wie in der vorliegenden Studie. Jedoch war die Lokalrezidivrate mit 1.8% der Patientinnen deutlich geringer (8.5%). Insgesamt entwickelten 14.1% der Patientinnen Fernmetastasen und 22.9% waren zum Zeitpunkt des letzten Follow Ups verstorben. Anhand dieser Studie zeigt sich der signifikante Einfluss des Nodalstatus auf das onkologische Outcome. In unserer Analyse hatten 72.3% befallene Lymphknoten, wohingegen es in der Vergleichsstudie nur 36.5% waren. Weiterhin wurde in der Studie auch die Spättoxizität untersucht. Es wurden nur schwerwiegende Spättoxizitäten CTCAE Grad 3 und 4 aufgeführt. Am häufigsten traten diese im urologischen System (6%), gastrointestinalen System (5%) und der Vagina (5%) auf. Berücksichtigt man nur CTCAE Grad 3 und 4 Toxizitäten in der vorliegenden Analyse, so traten bei 19% der Patientinnen Spättoxizitäten im Bereich der Vagina, 4% gastrointestinale und 2% ossäre Spättoxizitäten auf. Der höhere Prozentsatz an Patientinnen mit Spättoxizitäten im Bereich der Vagina lässt sich damit erklären, dass in der vorliegenden Analyse die Brachytherapie 2D geplant und vorwiegend mit einem Stift/Zylinder Applikator appliziert wurde. In der Studie von Ribeiro et al. wurde bereits eine moderne 3D geplante Brachytherapie durchgeführt. Dadurch lässt sich das Bestrahlungsgebiet genauer planen und Risikoorgane besser schützen.

Limitationen

In dieser retrospektiven Arbeit wurden die Daten von 47 Patientinnen ausgewertet. Die Patientengruppe ist im Vergleich zu anderen Studien eher klein; bei einigen Variablen war deswegen eine statistische Auswertung nicht sinnvoll. Insgesamt entwickelten nur 4 Patientinnen ein Lokalrezidiv und 3 Patientinnen ein Lymphknotenrezidiv, sodass keine statistische valide Analyse über den Einfluss diverser Variablen für das Auftreten von Lokalrezidiv oder Lymphknotenrezidiv erstellt werden konnte.

Vergleicht man außerdem die Diagnostik und Therapie, welche zum Zeitpunkt der Therapie an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie durchgeführt wurde, mit der aktuellen Empfehlung der S3 Leitlinie, so fällt auf, dass lediglich 36.2% der Patientinnen vorher ein operatives Lymphknotensampling inklusive bildgebendem Staging erhielten. Bei manchen

Patientinnen konnten retrospektiv keine Angaben gefunden werden, ob eine Lymphnodektomie stattgefunden hat, oder es lagen Kontraindikationen für eine OP vor.

Eine weitere Limitation an dieser Arbeit ist die retrospektive Datenerfassung. Diese ist abhängig von den Patientenakten und der durchgeführten Dokumentation von verschiedenen Interventionen und Therapien; fehlende Informationen können nur schwer nachträglich eingeholt werden. Eine weitere Schwäche ist das teilweise fehlende Follow Up. Manche Patientinnen sind nicht zu den Nachsorgeuntersuchungen in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie erschienen oder sind weggezogen. Das Follow Up war dann meist nur fremdanamnestisch über den Hausarzt oder nachträglich telefonisch möglich.

5. Zusammenfassung und Relevanz dieser Analyse

Die Therapieoptimierung des Zervixkarzinoms ist ein sehr aktuelles und relevantes Thema. Während es in Deutschland das zwölft häufigste Karzinom bei Frauen ist, liegt es weltweit sogar auf dem dritten Platz. Die Prävalenz beträgt 385 540 Fälle pro Jahr weltweit.¹²⁶ Dieser große Unterschied liegt an der exzellenten Sekundärprävention in Deutschland, welcher mit einem Rückgang der Inzidenz seit der Einführung des Pap-Testes in Deutschland einhergeht.¹²⁷ Seit der Aufnahme der HPV Impfung in den STIKO Katalog sinkt die Inzidenz weiter sukzessive. Diese Analyse zeigt das klinische Outcome der derzeit empfohlenen, leitliniengerechten Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms an einem kleinen Patientinnenkollektiv. In unserer Analyse konnte gezeigt werden, dass das lokoregionäre Ansprechen dieser Therapiekombination sehr gut ist. Die Zahl der Lokalrezidive und Lymphknotenrezidive ist sehr gering, trotz Einschluss hoher FIGO Stadien und nodal positiven, sowie paraaortal metastasierten Patientinnen. Im Gegensatz dazu zeigte sich jedoch in unserem Patientinnenkollektiv eine hohe Fernmetastasierungsrate. Fast die Hälfte aller Patientinnen entwickelten an einem oder sogar mehreren Orten Fernmetastasen. Ebenfalls fast die Hälfte der Patientinnen verstarb bis zum letzten Follow Up Zeitpunkt.

Die Spättoxizitäten traten zumeist im Bereich des Rektums auf und waren zudem am häufigsten interventionsbedürftig. Es ist davon auszugehen, dass unter Verwendung von modernen Bestrahlungstechniken mittels VMAT und MRT-basierter kombinierter interstitieller/intracavitärer Brachytherapie heutzutage die Dosisbelastung der Risikoorgane, vor allem des Rektums, signifikant reduziert werden kann.

In dieser Analyse wurde gezeigt, dass vor allem ein höheres FIGO Stadium, sowie ein M1 Stadium bei Diagnose das Überleben deutlich verschlechtern. Somit ist eine Früherkennung bei dem Zervixkarzinom essentiell, um einen günstigen Verlauf zu ermöglichen. Ebenfalls als wichtige Einflussgröße zeigte sich bei unserer Kohorte die kumulative Dosis, welche am Primärtumor appliziert wird. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass das fortgeschrittene Zervixkarzinom mit der derzeitigen Therapieempfehlung eine gute Prognose hat, solange das richtige Therapieregime aus adäquater Bestrahlung und Chemotherapie angewendet wird; und wie wichtig das Präventionsprogramm aus Impfung und Screening ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Gebärmutterhalskrebs Epidemiologie. at
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c53_gebaermutterhals.pdf?__blob=publicationFile.)
2. Krebs gesamt. at
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile.)
3. Epidemiologie weltweit. at
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Grafiken_Online/2_14_o2.pdf?__blob=publicationFile.)
4. zur Hausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochimica et biophysica acta* 1996;1288:F55-78.
5. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature reviews Cancer* 2002;2:342-50.
6. de Freitas AC, Gurgel APAD, Chagas BS, Coimbra EC, do Amaral CMM. Susceptibility to cervical cancer: An overview. *Gynecologic Oncology* 2012;126:304-11.
7. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *Journal of the National Cancer Institute* 1995;87:796-802.
8. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *The Journal of infectious diseases* 2010;202:1789-99.
9. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:743-9.
10. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985;314:111-4.
11. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1983;80:3812-5.
12. Shi N, Lu Q, Zhang J, et al. Analysis of risk factors for persistent infection of asymptomatic women with high-risk human papilloma virus. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2017;13:1-7.
13. Martins CAO, Guimarães ICCDV, Velarde LGC. Relationship between the risk factors for human papillomavirus infection and lower genital tract precursor lesion and cancer development in female transplant recipients. *Transplant Infectious Disease* 2017;19:e12714.
14. Ok Atilgan A, Tepeoglu M, Haberal AN, Durukan E, Kuscu E, Haberal M. Papanicolaou smear findings in solid-organ transplant recipients compared with normal subjects according to the Bethesda 2001 system. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 2015;13 Suppl 1:219-22.
15. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research* 2002;89:191-9.
16. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer causes & control : CCC* 2003;14:805-14.
17. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical

cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* (London, England) 2007;370:1609-21.

18. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* (London, England) 2002;359:1085-92.

19. Hense S, Hillebrand K, Horn J, Mikolajczyk R, Schulze-Rath R, Garbe E. HPV vaccine uptake after introduction of the vaccine in Germany: an analysis of administrative data. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2014;10:1729-33.

20. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *The Lancet Global Health* 2016;4:e453-e63.

21. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New England Journal of Medicine* 2015;372:711-23.

22. HPV Impfung. at https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/32_09.pdf?__blob=publicationFile.)

23. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *The Lancet Oncology* 2015;16:775-86.

24. D'Addario M, Redmond S, Scott P, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35:2892-901.

25. Neuer Impfkalender. at http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/34_14.pdf?__blob=publicationFile.)

26. Remschmidt C, Fesenfeld M, Kaufmann AM, Delere Y. Sexual behavior and factors associated with young age at first intercourse and HPV vaccine uptake among young women in Germany: implications for HPV vaccination policies. *BMC public health* 2014;14:1248.

27. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2002;109:96-8.

28. Jungen STIKO Aufnahme. at https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/26/Art_01.html?nn=2375548.)

29. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clinical Infectious Diseases* 2016;63:519-27.

30. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012;344.

31. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018.

32. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecologic Oncology* 2013;130:264-8.

33. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS medicine* 2008;5:e132.

34. Schenck U, von Karsa L. Cervical cancer screening in Germany. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 2000;36:2221-6.

35. Boisen M, Diedrich JT, Lonky NM, Guido R. Secondary prevention of cervical cancer part 1: screening for cervical cancer and its precursors. *Clinical obstetrics and gynecology* 2014;57:279-91.
36. Seifert U, Klug SJ. [Early detection of cervical cancer in Germany: evidence and implementation]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2014;57:294-301.
37. Sachan PL, Singh M, Patel ML, Sachan R. A Study on Cervical Cancer Screening Using Pap Smear Test and Clinical Correlation. *Asia-Pacific journal of oncology nursing* 2018;5:337-41.
38. Münchner Nomenklatur. at <https://www.vdca.de/media/docs/Muenchner-Nomenklatur-III.pdf>.)
39. Chatzistamatiou K, Moysiadis T, Angelis E, et al. Diagnostic accuracy of high-risk HPV DNA genotyping for primary cervical cancer screening and triage of HPV-positive women, compared to cytology: preliminary results of the PIPAVIR study. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:1247-57.
40. Jeronimo J, Bansil P, Lim J, et al. A multicountry evaluation of careHPV testing, visual inspection with acetic acid, and papanicolaou testing for the detection of cervical cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2014;24:576-85.
41. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2012;13:78-88.
42. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;98:765-74.
43. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *British journal of cancer* 2006;95:56-61.
44. Krebsvorsorge Info. at <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gebaermutterhalskrebs/frueherkennung.php#hpv-test>.)
45. HPV Test. at https://www.researchgate.net/publication/267194441_HPVDNA-Diagnostik_zur_Zervixkarzinomfrueherkennung.)
46. CIN Informationen. at <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gebaermutterhalskrebs/vorstufen.php>.)
47. AWMF CIN. at <https://web.archive.org/web/20080917161048/http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-033.htm>.)
48. Huh WK, Sideri M, Stoler M, Zhang G, Feldman R, Behrens CM. Relevance of random biopsy at the transformation zone when colposcopy is negative. *Obstet Gynecol* 2014;124:670-8.
49. O'Leary JJ WC, Spillane C et al. . Cervical screening: A new way forward (tests of risk and tests of disease) [version 1; referees: 1 approved, 1 approved with reservations]. *HRB Open Res* 2018, 1:3 (doi: 1012688/hrbopenres127941) 2018.
50. Tariq MU, Idrees R, Raheem A, Kayani N. Spectrum of Histopathological Findings in Postmenopausal Bleeding. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* 2015;25:794-7.

51. Newell S, Overton C. Postmenopausal bleeding should be referred urgently. *The Practitioner* 2012;256:13-5, 2.
52. Xavier-Junior JC, Vale DB, Zeferino LC, Dufloth RM. Association between concurrent genital bleeding and cervical cancer: a cross-sectional study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2015;94:949-53.
53. Myriokefalitaki E, Potdar N, Barnfield L, Davies Q, Moss EL. Cervical cancer still presents symptomatically 20 years after the introduction of a structured national screening programme. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology* 2016;27:229-36.
54. Lim AW, Ramirez AJ, Hamilton W, Sasieni P, Patnick J, Forbes LJ. Delays in diagnosis of young females with symptomatic cervical cancer in England: an interview-based study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 2014;64:e602-10.
55. Simonsen M, Pereira T, Webber RJ, Tsunoda AT, dos Reis R, Fregnani JH. [Recurrent cervical cancer: symptoms at diagnosis are related to a worse prognosis?]. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia* 2014;36:569-74.
56. van Schalkwyk SL, Maree JE, Wright SC. Cervical cancer: the route from signs and symptoms to treatment in South Africa. *Reproductive health matters* 2008;16:9-17.
57. Al-Darwish AA, Al-Naim AF, Al-Mulhim KS, Al-Otaibi NK, Morsi MS, Aleem AM. Knowledge about cervical cancer early warning signs and symptoms, risk factors and vaccination among students at a medical school in Al-Ahsa, Kingdom of Saudi Arabia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2014;15:2529-32.
58. WHO Cervical Cancer Symptoms. at http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf;jsessionid=BD5776F1711386A96B2864CD8BCBF07D?sequence=1.)
59. Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, van Doorn HC, van der Ham E, Hunink MG. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *European Radiology* 2013;23:2005-18.
60. Dappa E, Elger T, Hasenburg A, Duber C, Battista MJ, Hotker AM. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review. *Insights into imaging* 2017;8:471-81.
61. Ospina MB, Horton J, Seida J, et al. AHRQ Technology Assessments. Positron Emission Tomography for Nine Cancers (Bladder, Brain, Cervical, Kidney, Ovarian, Pancreatic, Prostate, Small Cell Lung, Testicular). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
62. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:183-91.
63. Meads C, Auguste P, Davenport C, et al. Positron emission tomography/computerised tomography imaging in detecting and managing recurrent cervical cancer: systematic review of evidence, elicitation of subjective probabilities and economic modelling. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2013;17:1-323.
64. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer science* 2010;101:1471-9.
65. Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic

lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31:3026-33.

66. Mittra E, El-Maghraby T, Rodriguez CA, et al. Efficacy of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of patients with recurrent cervical carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2009;36:1952-9.

67. Kang S, Kim SK, Chung DC, et al. Diagnostic value of (18)F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2010;51:360-7.

68. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2008;178:855-62.

69. Leitlinie. at https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/LL_Zervixkarzinom_Langversion_1.0.pdf.)

70. Li H, Wu X, Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. *Journal of gynecologic oncology* 2016;27:e43.

71. Grading Krebsgesellschaft. at <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/klassifikation-von-tumoren-tnm-.html>.)

72. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren 7. Auflage 2010.

73. Tseng JH, Aloisi A, Sonoda Y, et al. Less versus more radical surgery in stage IB1 cervical cancer: A population-based study of long-term survival. *Gynecol Oncol* 2018;150:44-9.

74. Maneo A, Sideri M, Scambia G, et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol* 2011;123:557-60.

75. Bogani G, Chiappa V, Vinti D, et al. Long-term results of fertility-sparing treatment for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154:89-94.

76. Rob L, Robova H, Chmel R, Komar M, Halaska M, Skapa P. Surgical options in early cervical cancer. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2012;28:489-500.

77. Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be? *Gynecol Oncol* 2013;131:222-30.

78. Paik ES, Lim MC, Kim MH, et al. Comparison of laparoscopic and abdominal radical hysterectomy in early stage cervical cancer patients without adjuvant treatment: Ancillary analysis of a Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG 1028). *Gynecol Oncol* 2019.

79. Kanao H, Aoki Y, Takeshima N. Unexpected result of minimally invasive surgery for cervical cancer 2018.

80. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006;101:234-7.

81. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *The New England journal of medicine* 1999;340:1154-61.

82. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000;18:1606-13.

83. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *The New England journal of medicine* 1999;340:1137-43.
84. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2001;358:781-6.
85. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *The New England journal of medicine* 1999;340:1144-53.
86. Sauer R. *Strahlentherapie und Onkologie* 5. Auflage 2012.
87. Nam EJ, Lee M, Yim GW, et al. Comparison of carboplatin- and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks. *The oncologist* 2013;18:843-9.
88. Garces AH, Mora PA, Alves FV, et al. First-line paclitaxel and carboplatin in persistent/recurrent or advanced cervical cancer: a retrospective analysis of patients treated at Brazilian National Cancer Institute. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2013;23:743-8.
89. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:169-76.
90. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-83.
91. Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E, Ayhan A, Yuce K. Prognostic factors in FIGO stage IB cervical cancer without lymph node metastasis and the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2004;14:286-92.
92. Liu MT, Hsu JC, Liu WS, et al. Prognostic factors affecting the outcome of early cervical cancer treated with radical hysterectomy and post-operative adjuvant therapy. *European journal of cancer care* 2008;17:174-81.
93. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet (London, England)* 1997;350:535-40.
94. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1015-23.
95. Kuji S, Hirashima Y, Komeda S, et al. Feasibility of extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with weekly cisplatin chemosensitization for IB2-IIIB cervical cancer with positive paraaortic or high common iliac lymph nodes: a retrospective review. *International journal of clinical oncology* 2014;19:341-7.
96. Kim YS, Kim JH, Ahn SD, et al. High-dose extended-field irradiation and high-dose-rate brachytherapy with concurrent chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1522-8.
97. Ribeiro I, Janssen H, De Brabandere M, et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016;120:447-54.

98. Cancer Campus Grand Paris: Brachytherapy at https://humanhealth.iaea.org/HHW/RadiationOncology/ICARO2/Presentations/Session15A_01_HaieMeder.pdf.)
99. Manchester System for gynecological applications at https://www.aapm.org/meetings/05SS/program/MANCHESTER_SYSTEM_FOR_GYNECOLOGICAL_APPLICATIONS_sharma.pdf.)
100. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005;74:235-45.
101. Walter F, Maihofer C, Schuttrumpf L, et al. Combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer using the novel hybrid applicator Venezia: Clinical feasibility and initial results. *Brachytherapy* 2018;17:775-81.
102. Venezia Applicator. at <https://www.elekta.com/brachytherapy/applicators/gynecological-brachytherapy-applicators/venezia-gynecological-applicator.html>.)
103. Patankar SS, Tergas AI, Deutsch I, et al. High versus low-dose rate brachytherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:534-41.
104. Liu R, Wang X, Tian JH, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:Cd007563.
105. Annede P, Dumas I, Schernberg A, et al. Radiobiological optimization comparison between pulse-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy* 2019;18:370-7.
106. Skowronek J, Zwierzchowski G, Piotrowski T. Pulsed dose rate brachytherapy – description of a method and a review of clinical applications. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2001;6:197-202.
107. Lang S, Nulens A, Briot E, et al. Intercomparison of treatment concepts for MR image assisted brachytherapy of cervical carcinoma based on GYN GEC-ESTRO recommendations. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2006;78:185-93.
108. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016;120:441-6.
109. Dimopoulos JC, Potter R, Lang S, et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2009;93:311-5.
110. Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C, et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:56-63.
111. Georg P, Lang S, Dimopoulos JC, et al. Dose-volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:356-62.
112. Strnad V. *Practical Handbook of Brachytherapy* 2014.

113. van de Bunt L, van der Heide UA, Ketelaars M, de Kort GA, Jurgenliemk-Schulz IM. Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:189-96.
114. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009. at https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.)
115. Erkrankungsdaten. at <http://www.jquaas.de/media/Frauenarzt%201-08.pdf>.)
116. Krebsregisterdaten. at http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs_node.html.)
117. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38:352-7.
118. Ho CM, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Shih BY, Chang SC. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004;93:458-64.
119. Lee SW, Nam JH, Kim DY, et al. Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2010;20:411-6.
120. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2002;81:1144-51.
121. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *Journal of gynecologic oncology* 2017;28:e34.
122. Tumorregister München. at <https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php>.)
123. Sturdza A, Potter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2016;120:428-33.
124. RKI 5-Jahres Prävalenz. at https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs_node.html.)
125. Potter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48-60.
126. International Agency for Research on Cancer: Cancer Today. at [http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=1&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Afalse%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Atrue%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=.\)](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=1&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Afalse%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Atrue%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=.))

127. Bujan Rivera J, Klug SJ. [Cervical cancer screening in Germany]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2018;61:1528-35.

7. Danksagung

Als erstes möchte ich gerne Frau Dr. Corradini für Ihre unendliche Geduld mit mir danken. Es ist nicht selbstverständlich, dass ich immer auf Ihre Unterstützung zählen konnte. Vielen Dank dafür!

Als nächstes möchte meinen lieben Eltern danken, die immer für mich da waren und mir die nötige Kraft gegeben haben. Allen voran geht ein Dank an meinen Vater, der es geschafft hat, mich immer wieder zu motivieren.

8. Eidesstattliche Versicherung



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro Medizinische
Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Eichelberg, Josephin

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Definitive Radiochemotherapie mit intracavitärer Brachytherapie des
Zervixkarzinoms – Onkologisches Outcome in der klinischen Praxis

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

Marburg, 21.10.21

Ort, Datum

Josephin Eichelberg

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand